



Larisa Umnova

**HRONISKA PANKREATĪTA
GAITAS SMAGUMA NOVĒRTĒŠANA
UN KOMBINĒTĀ MEDIKAMENTOZĀ
TERAPIJA AR PANKREATĪNU,
PROTONU SŪKŅA INHIBITORU UN
NESTEROĪDO PRETIEKAISUMA
LĪDZEKLI**

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai
Specialitāte – internā medicīna

Rīga, 2014



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Larisa Umnova

HRONISKA PANKREATĪTA
GAITAS SMAGUMA NOVĒRTĒŠANA UN
KOMBINĒTĀ MEDIKAMENTOZĀ TERAPIJA
AR PANKREATĪNU, PROTONU SŪKŅA
INHIBITORU UN NESTEROĪDO
PRETIEKAISUMA LĪDZEKLI

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – internā medicīna

Darba zinātniskais vadītājs:
Dr. habil. med. profesors **Grigorijs Orļikovs**



IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ



Promocijas darbs ir izstrādāts ar ESF projekta
“Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei
Rīgas Stradiņa universitātē” atbalstu, vienošanās
Nr. 2009/0147/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/009.

Rīga, 2014

ANOTĀCIJA

Darba mērķis – izstrādāt jaunas hroniska pankreatīta (HP) klīniskās gaitas smaguma un aizkuņģa dziedzera izmaiņu smaguma novērtēšanas metodes un, lietojot pankreatīnu monoterapijā un kombinācijā ar protonu sūkņa inhibitoru, kā arī kombinējot pankreatīnu, protonu sūkņa inhibitoru un nesteroīdo pretiekaisuma līdzekli pacientiem ar HP, noskaidrot efektīvāko no lietotās medikamentozās ārstēšanas variantiem.

Prospektīvā randomizētā kontrolētā pētījumā HP klīniskās gaitas un ADz strukturālo pārmaiņu smaguma novērtēšanai tika izstrādātas speciālas metodes, izmantojot klīnisko pankreatisko indeksu (KPI) un vizuālo pankreatisko indeksu (VPI). Pētījuma gaitā KPI un VPI tika pielietotas slimniekiem ar HP medikamentozās terapijas gadījumā. Slimnieki ar HP, kuriem nebija nepieciešama ķirurģiskā un endoskopiskā ārstēšana, tika sadalīti trijās grupās atkarībā no terapijas veida: 1) pankreatīna monoterapijas grupa, 2) pankreatīna un protonu sūkņa inhibitora (PSI) kombinētās terapijas grupa un 3) pankreatīna, PSI un nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa (NSPL) kombinētās terapijas grupa.

Pētījuma datu analīze apstiprināja, ka KPI ir objektīvs un valīds instruments HP klīniskās gaitas smaguma, medikamentozās ārstēšanas efektivitātes novērtēšanai un prognozēšanai. Slimniekiem ar HP VPI atspoguļo ADz strukturālo izmaiņu smagumu un var būt lietderīgs, prognozējot nepieciešamību pēc ķirurģiskās ārstēšanas. Analizējot pētījuma rezultātus, tika secināts, ka pankreatīna, PSI un NSPL kombinācija ir efektīvākā HP klīniskās gaitas un slimnieku DzK uzlabošanai, salīdzinot ar pankreatīna monoterapiju un pankreatīna kombināciju ar PSI. Pacientiem ar HP mēnesi ilga pankreatīna, PSI un NSPL kombinācijas terapija ir droša un neizraisa nopietnas blaknes.

Šis ir pirmais HP pētījums Latvijā un pasaulē, kurā 1) integrāli un kvantitatīvi novērtēts HP klīniskās gaitas un ADz strukturālo izmaiņu smagums, 2) pielietota HP pankreatīna, PSI un NSPL kombinētā medikamentozā terapija, novērtējot tās efektivitāti, 3) pirmo reizi Latvijā HP slimniekiem dzīves kvalitāte novērtēta ar *EORTC QLQ – C30* un *QLQ – PAN26* medikamentozās terapijas gadījumā.

SUMMARY

The aim of the given work is to develop new assessment methods of chronic pancreatitis (CP) clinical course severity and pancreas structural change severity, and using pancreatin as monotherapy and as combination with proton pump inhibitor (PPI), as well as a combination of pancreatin, PPI and NSAID in patients with CP, to figure out the most effective medication treatment way among the ones applied.

In given prospective randomized controlled study in order to appraise CP clinical course and pancreas structural change severity, some special methods were developed – Clinical pancreatic index (CPI) and Visual pancreatic index (VPI). In the study CPI and VPI were used for CP patients in case of medical treatment. Patients with CP not needing surgical or endoscopic treatment were divided in three groups, depending on the type of therapy: 1) pancreatin monotherapy group, 2) pancreatin and PPI combined therapy group and 3) pancreatin, PPI and NSAID combined therapy group.

The analysis of study approved that CPI is an unbiased and a valid tool to apply for CP clinical course severity and medical treatment efficiency and prognosis assessment. In patients with CP, VPI represents pancreas structural change severity and may be useful for predicting a necessity in surgical treatment. The analysis of study results entitled to conclude that the combination of pancreatin, PPI and NSAID is the most effective in terms of improving CP clinical path and patient's quality of life, compared to pancreatin monotherapy and pancreatin combination with PPI. One month long pancreatin, PPI and NSAID combination therapy is safe for CP patients and does not cause significant side effects.

This is the first CP study in Latvia and the world in which 1) the severity of CP clinical course and pancreas structural change severity are assessed integrally and quantitatively, 2) a combination of pancreatin, PPI and NSAID is used and assessed in terms of efficiency, 3) This is the first CP study in Latvia in which EORTC QLQ-C30 and QLQ-PAN26 were used to assess CP patient quality of life in case of medical treatment.

SATURS

Tekstā lietotie saīsinājumi	7
Ievads	9
1. Problēmas nostādne	11
2. Literatūras apskats	14
2.1. Hroniska pankreatīta prevalence un incidence. Mirstība no hroniska pankreatīta	14
2.2. Hroniska pankreatīta etioloģija	17
2.2.1. Alkoholā izraisīts hronisks pankreatīts.....	17
2.2.2. Tabakas smēķēšana	18
2.2.3. Ģenētiskie faktori hroniska pankreatīta attīstībā	19
2.2.4. Diēta un ķermeņa masa	21
2.2.5. Obstruktīvs hronisks pankreatīts, aizkuņģa dziedzera trauma un <i>pancreas divisum</i>	22
2.2.6. Autoimūns hronisks pankreatīts	23
2.2.7. Hiperlipidēmija.....	24
2.2.8. Hiperparatireoze	24
2.2.9. Idiopātisks hronisks pankreatīts	25
2.3. Hroniska pankreatīta patoģenēze	26
2.4. Hroniska pankreatīta klīniskie simptomi un to patoģenēze	33
2.4.1. Vēdersāpes.....	33
2.4.2. Malabsorbcija un ķermeņa masas zudums	38
2.4.3. Pankreatogēns cukura diabēts.....	40
2.5. Laboratoriskās un radioloģiskās metodes hroniska pankreatīta diagnostikā	41
2.5.1. Laboratoriskie izmeklējumi hroniska pankreatīta diagnostikā.....	41
2.5.2. Attēldiagnostikas metodes hroniska pankreatīta apstiprināšanai	47

2.5.3. Attēlagnostikas metožu lietošanas taktika hroniska pankreatīta diagnozes apstiprināšanā	50
2.6. Hroniska pankreatīta klasifikācija	50
2.7. Dzīves kvalitātes novērtēšana pacientiem ar hronisku pankreatītu	54
2.8. Hroniska pankreatīta medikamentozā ārstēšana	56
2.8.1. Aizkuņģa dziedzera gremošanas enzīmu loma hroniska pankreatīta terapijā	57
2.8.2. Protonu sūkņa inhibitoru loma hroniska pankreatīta terapijā	61
2.8.3. Nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu loma hroniska pankreatīta terapijā	65
2.8.4. Hroniska pankreatīta koabmbinēta medikamentozā ārstēšana – PNP terapija	71
3. Darba mērķis, uzdevumi un hipotēzes	73
3.1. Darba mērķis	73
3.2. Darba uzdevumi	73
3.3. Darba hipotēzes	73
4. Darba aktualitāte un novitāte	75
4.1. Darba aktualitāte	75
4.2. Darba novitāte	77
5. Materiāls un metodes	78
5.1. Pētījuma dizains	78
5.2. Pacientu izmeklēšana pirms un pēc terapijas kursa	79
5.3. Vēdersāpju, vēdera izejas traucējumu un apetītes novērtēšana	80
5.4. Klīniskais pankreatiskais indekss	81
5.5. Vizuālais pankreatiskais indekss	82
5.6. Dzīves kvalitātes novērtēšana	84
5.7. Rezultātu statistiskā apstrāde	87
6. Pētījuma rezultāti	89

6.1. Pētījuma pacientu hroniska pankreatīta klīniskie, laboratorisko un radioloģisko izmeklējumu rādītāji	93
6.2. Klīniskais pankreātiskais indekss un vizuālais pankreātiskais indekss	104
6.3. Dzīves kvalitāte	112
7. Diskusija	130
8. Secinājumi	141
9. Praktiskās rekomendācijas	142
10. Izmantotā literatūra	143
11. Publikācijas par zinātnisko tēmu	165
Interēšu konfliktu izvērtēšana	167
Pateicības	168

TEKSTĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

ADz – aizkuņģa dziedzeris

ALAT – alanīnaminotransferāze

ASAT – aspartāminotransferāze

CASR – kalcija jutīgais receptors

CFTR – cistiskās fibrozes transmembrānu caurlaidības regulators

COX – ciklooksigenāze

CTRC – himotripsīns C

DT – datortomogrāfija

DzK – dzīves kvalitāte

EFV – Eiropas Farmakopejas vienības

EGĀ – eritrocītu grimšanas ātrums

EORTC QLQ-C30 – Eiropas Vēža izpētes un ārstēšanas organizācijas dzīves kvalitātes anketa (angl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – C30*)

ERHP – endoskopiskā retrogrādā holangiopankreatogrāfija

EUS – endoskopiskā ultrasonoskopija

FE-1 – fēču elastāze-1

FU – dzīves kvalitātes EOTRC QLQ-C30 anketas funkcionēšanas skalas

GH – dzīves kvalitātes EOTRC QLQ-C30 anketas vispārējās veselības skala

HCK – holecistokinīns

H2RA – histamīna 2. tipa receptoru antagonisti

HP – hronisks pankreatīts

KPI – klīniskais pankreātiskais indekss

ĶMI – ķermeņa masas indekss

MRHP – magnētiskās rezonanses holangiopankreatogrāfija

NSPL – nesteroīds pretiekaisuma līdzeklis

P – pankreatīns

PG – prostaglandīns

PNP – pankreatīna, protonu sūkņa inhibitora un nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa kombinācija

PRSS – tripsīna gēns

PSI – protonu sūkņa inhibitors

QLQ-PAN26 – Eiropas Vēža izpētes un ārstēšanas organizācijas anketa dzīves kvalitātes novērtēšanai aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā (angl. *Quality of Life Questionnaire Pancreatic Cancer Module*)

S – sekretīns

SPINK1 – serīna proteāzes inhibitors, *Kazal-1* tips

SV – starptautiskās vienības

SY – dzīves kvalitātes *EORTC QLQ-C30* anketas simptomu skalas

USS – ultrasonoskopija

VPI – vizuālais pankreatiskais indekss

VV – vispārējā veselība

IEVADS

Pašlaik ir zināmas vairāk nekā desmit hroniska pankreatīta (HP) klasifikācijas, taču problēmas ar slimības gaitas smaguma novērtēšanu paliek joprojām. Kaut arī jaunas HP klasifikācijas vairāk vai mazāk atspoguļo HP klīniskās ainas un gaitas smagumu, tās vai nu nesatur precīzos kritērijus galveno klīnisko simptomu izvērtēšanai, vai arī nav ērtas lietošanai klīniskajā praksē. Šajā darbā tika izstrādāts klīniskais pankreatiskais indekss (KPI) – HP klīniskās gaitas smaguma novērtēšanai – un vizuālais pankreatiskais indekss (VPI) – ADz strukturālo pārmaiņu novērtēšanai. Abu minēto metožu uzdevums ir integrāli un kvantitatīvi novērtēt HP smagumu. Pētījumā tika noskaidrota KPI un VPI nozīme HP smaguma un lietotās terapijas efektivitātes novērtēšanai.

Pēdējos gadu desmitos tiek piedāvātas dažādas (HP) medikamentozās terapijas, taču līdz šim vispāratzīta HP medikamentozās terapijas taktika nav izstrādāta un HP terapiju parasti izvēlas empīriski. Tādējādi HP racionālas medikamentozās terapijas jautājumi pastāv joprojām. Šajā darbā tika izstrādāta HP patoģenētiski pamatota medikamentozā terapija un analizēta tās efektivitāte.

HP patoģenēzē pastāv trīs galvenie mehānismi: ADz proteolītisko enzīmu aktivitātes paaugstināšanās, iekaisums un eksokrīnā mazspēja. Biežākie HP klīniskie simptomi ir abdominālas sāpes un malabsorbcija. Ir zināmi daudzi HP abdominālo sāpju iemesli – spiediena paaugstināšanās ADz vados un parenhīmā, iekaisums, ADz audu autolīze, ADz nervu šķiedru infiltrācija ar imūnām šūnām, kā arī ADz parenhīmas, nervu, gangliju un divpadsmitpirkstu zarnas kompresija, ADz audu išēmija, meteorisms un citi.

ADz sekrēciju regulē galvenokārt divi peptīdu hormoni: holecistokinīns (HCK) un sekretīns (S). HCK stimulē ADz acināro šūnu gremošanas enzīmu produkciju, bet S – ADz vadu šūnu bikarbonātu un ūdens produkciju.

Šobrīd viena no populārākajām HP medikamentozās terapijas metodēm ir pankreatīnu lietošana, kas, ietekmējot tikai HCK, mazina ADz proteolītisko aktivitāti, sniedz analgētisku efektu un eksokrīnās funkcijas substitūciju. Minētā metode nemazina S efektu – ADz bikarbonātu un ūdens produkciju. Šo efektu teorētiski var sasniegt ar ADz vadu šūnu protonu pārnesanu saistītās ATF-āzes aktivitātes apspiešanu, izmantojot protonu sūkņa inhibitoru (PSI) preparātus. Ņemot vērā, ka HP pamatā ir iekaisums,

nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPL) ir lietderīgi, pateicoties ne tikai analgētiskajam, bet arī pretiekaisuma, antiproliferatīvajam un imūnomodelējošajam efektam. Tādējādi pankreatīnu, protonu sūkņa inhibitora (PSI) un NSPL vienlaicīgas kombinācijas lietošana ir patoģenētiski pamatota.

Pētījuma mērķis ir izstrādāt jaunas (HP) klīniskās gaitas smaguma un ADz izmaiņu smaguma novērtēšanas metodes un, pielietojot pankreatīnu monoterapijā un kombinācijā ar PSI, kā arī kombinējot pankreatīnu, PSI un NSPL slimniekiem ar HP, noskaidrot efektīvāko no lietotās medikamentozās ārstēšanas variantiem.

Darba hipotēzes: 1) integrāla kvantitatīva ķermeņa svara zuduma, abdominālo sāpju, steatorejas, diennakts defekāciju skaita, citu dispeptisko sūdzību, glikozes tolerances un dažu anamnēzes datu novērtēšana objektīvi atspoguļo HP klīniskās gaitas smagumu un medikamentozās terapijas efektivitāti, 2) integrāla kvantitatīva ADz galviņas izmēra, ehosktruktūras nevienmērības, kalcinātu, *ductus pancreaticus* diametra, pseidocistu, ADz kontūra, peripankreatiskās fibrozes un konkrementu *ductus pancreaticus* lūmenā novērtēšana objektīvi atspoguļo ADz strukturālo izmaiņu smagumu HP gadījumā, 3) pacientiem ar HP pankreatīna, PSI un NSPL kombinācija ir efektīvāka, salīdzinot ar pankreatīna monoterapiju un pankreatīna kombināciju ar PSI.

Pētnieciskais darbs ir izstrādāts Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Gastroenteroloģijas centrā no 2007. līdz 2013. gadam. Darba zinātniskais vadītājs – *Dr. habil. med.* profesors Grigorijs Orļikovs. Darba zinātniskais konsultants – *Dr. phys.* docents Renārs Erts, RSU Fizikas katedras vadītājs.

Darbs aprobēts Rīgas Stradiņa universitātes Iekšējgo slimību katedras sēdē 2013. gada 12. jūnijā, 20. Eiropas Gastroenteroloģijas nedēļā (*20th United European Gastroenterology Week, 2012*) 2012. gada 14. oktobrī (Nīderlandē, Amsterdamā), 21. Eiropas Gastroenteroloģijas nedēļā (*21st United European Gastroenterology Week, 2013*) 2013. gada 16. oktobrī (Vācijā, Berlīnē), V Latvijas Gastroenterologu kongresā (*V Latvian Gastroenterology congress with International Participation*) 2011. gada 12. novembrī (Rīgā), Starptautiskajā konferencē farmakoloģijā (*International Conference in Pharmacology*) 2012. gada 20. aprīlī (Rīgā), kā arī RSU zinātniskajās konferencēs 2010. gadā, 2011. gadā, 2012. gadā un 2013. gadā.

Promocijas darbs izstrādāts ar ESF līdzfinansēta projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē”, vienošanās Nr. 2009/0147/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/009, atbalstu.

1. PROBLĒMAS NOSTĀDNE

Pareizai HP terapijas veida izvēlei, to efektivitātes novērtēšanai un prognozēšanai ir nepieciešams ievērot slimības smagumu. Šobrīd pastāvošās HP klasifikācijas nav ērtas un precīzas slimības klīniskās gaitas smaguma novērtēšanai. Diemžēl nav viena vienīga un droša HP smaguma un terapijas efektivitātes kritērija, tāpēc ir jāievēro daudzu slimības simptomu – vēdersāpju, vēdera izejas traucējumu, apetītes samazināšanās, svara zuduma un citu HP klīnisko simptomu –, kā arī daudzu laboratorisko un ADz radioloģisko izmeklējumu rādītāju izpausmes pakāpe. DzK novērtēšana nedod iespēju ievērot visus svarīgos HP simptomus, t. sk. svara zudumu, steatoreju, glikozes tolerances traucējumus un dažas citas HP smaguma pazīmes. Integrālai un kvantitatīvai HP klīniskās gaitas smaguma novērtēšanai šajā darbā tika izstrādāts klīniskais pankreātiskais indekss (KPI), kurā ņemts vērā anamnēzē minētais operāciju skaits HP dēļ, stacionārās ārstēšanas kursu skaits HP paasinājumu dēļ, svara zudums, sāpju intensitāte, steatorejas pakāpe, diennakts defekāciju skaits, citas dispeptiskas sūdzības un glikozes tolerances traucējumi. Ir izvirzīts uzdevums noskaidrot KPI iespējas HP klīniskās gaitas smaguma un medikamentozās terapijas ietekmes novērtēšanā. KPI varētu būt universāla metode ne tikai medikamentozās terapijas, bet arī citu HP ārstēšanas veidu efektivitātes novērtēšanai klīniskos pētījumos un praksē.

Ārstējot HP, ir jānovērtē arī ADz strukturālās pārmaiņu smagums. Šobrīd pastāvošās HP ADz strukturālo pārmaiņu klasifikācijas nav ļoti precīzas un nedod iespēju kvantitatīvi atspoguļot galvenās HP raksturīgās ADz morfoloģiskās pazīmes – ADz galviņas izmēru, ehostruktūru, kalcinātu esamību, *ductus pancreaticus* diametru, pseidocistas, peripankreātisko fibrozi, ADz nelīdzenās kontūras un konkrementus *ductus pancreaticus* lūmenā. Šajā darbā izstrādātais vizuālais pankreātiskais indekss (VPI) balstās uz minēto ADz strukturālo pārmaiņu pazīmju formalizētiem kritērijiem. VPI aprēķināšanai ir iespējams izmantot vēdera dobuma USS, EUS un DT datus. Šajā pētījumā ir nepieciešams noskaidrot, vai VPI izmantošana ir lietderīga metode HP smaguma, kā arī pankreatīna, PSI un NSPL efektivitātes novērtēšanai.

Ilgu laiku HP tika uzskatīts par ķirurģisku patoloģiju. Lai arī pacientiem ar HP ķirurģiskā un endoskopiskā ārstēšana ir efektīva [1], šīs ārstēšanas metodes ne vienmēr ir indicētas, un medikamentozā terapija ir galvenais HP ārstēšanas veids. Parasti HP

medikamentozās terapijas mērķis ir slimības klīnisko simptomu mazināšanās, ADz eksokrīnās un endokrīnās funkcijas substitūcija. Galvenie HP klīniskie simptomi ir sāpes vēderā un malabsorbcija. Pašlaik vispāratzīta HP medikamentozās terapijas taktika nav izstrādāta. Slimības ārstēšanas standarti rekomendē galvenokārt simptomātisku HP terapiju ar medikamentu grupas izvēli soli pa solim atkarībā no sasniegtā efekta. HP terapijai rekomendē lietot pankreatīnus (dzīvnieku ADz ekstraktus), analgētiskos līdzekļus, somatostatīna analogus, antidepresantus, antioksidantus un citu grupu medikamentus, taču šo preparātu loma HP ārstēšanā līdz galam joprojām nav skaidra. Ir veikti daudzi pētījumi, lai pacientiem ar HP noskaidrotu šo preparātu efektivitāti, taču šo pētījumu rezultāti un secinājumi ir pretrunīgi.

Pankreatīnu analgētiskais efekts ir apstiprināts tikai pētījumos, kuros lietoti pankreatīni bez zarnās šķīstošām kapsulām, taču šie preparāti nav pieejami ne Latvijā, ne citās Eiropas valstīs. Pētījumos, kuros pielietoti pankreatīni zarnās šķīstošās mikrokapsulās, HP sāpju mazināšanos neapstiprināja [2]. To, ka pankreatīni nav efektīvi HP abdominālo sāpju terapijai, var izskaidrot ar vairākiem faktoriem – ar pētījumu pacientu populācijas heterogenitāti slimības etioloģisko un morfoloģisko variantu ziņā, pārāk īsu ārstēšanas laiku, perioda trūkumu starp pankreatīna un placebo lietošanu un citām pētījumu dizaina īpatnībām. Viens no svarīgākajiem iemesliem, kāpēc HP sāpju terapijā pankreatīns zarnās šķīstošās mikrokapsulās nav efektīvs, var būt tā atbrīvošanās ārpus divpadsmitpirkstu zarnas, kur tas nevar inhibēt ADz eksokrīno sekrēciju. Šo problēmu varētu atrisināt, papildus lietojot PSI. Pētījumos, kuros lietota pankreatīna un PSI kombinācija, apstiprinājusies labāka taukvielu absorbcija, salīdzinot ar pankreatīna monoterapiju.

PSI loma HP terapijā var būt plašāka, ņemot vērā pēdējo atklājumu ADz fizioloģijā. *Novak* un kolēģi [3] apstiprināja H^+/K^+-ATF -āžu esamību žurku ADz vados. Šajā pētījumā izdevās pierādīt omeprazola spēju inhibēt sekretīna inducēto ADz vadu bikarbonātu un ūdens sekrēciju. Ir nepieciešami pētījumi, lai noskaidrotu, vai PSI lietošana pacientiem ar HP var būt lietderīga, lai mazinātu spiedienu ADz vados un līdz ar to mazinātu arī vēdersāpes.

Viens no galvenajiem HP patofizioloģiskajiem mehānismiem ir iekaisums ADz audos, taču ir diezgan maz HP pētījumu, kuros pacientiem ar HP analizēts NSPL efekts. Līdztekus analgētiskam efektam NSPL piemīt arī pretiekaisuma, antiproliferatīvais, imūnomodulējošais u. c. efekti, kas var būt lietderīgi HP gadījumā. *Bai* un kolēģi [4]

demonstrēja sulindaka spēju mazināt ADz iekaisumu un fibrozi, lietojot žurku HP modeli. NSPL piemīt gastrointestinālo un kardiovaskulāro komplikāciju riski, taču tie ir dažādi atkarībā no COX izoenzīmu inhibīcijas selektivitātes un citiem faktoriem. Ievērojot NSPL lietošanas rekomendācijas, labums no to lietošanas pacientiem ar HP var pārsniegt riskus, tāpēc ir nepieciešams izpētīt NSPL lietderību un drošību šiem pacientiem.

HP patogēnēzē ir trīs galvenie mehānismi: ADz proteolītiskās aktivitātes paaugstināšanās, iekaisums un eksokrīnā mazspēja. Iespējams, ka, vienlaicīgi tos ietekmējot, var sasniegt izteiktāku HP klīnisko simptomu mazināšanos, slimības klīniskās gaitas un pacientu DzK uzlabošanos. Šim mērķim ir iespējams kombinēt pankreatīnu, PSI un NSPL. Pankreatīna lietošanas mērķis ir samazināt ADz proteolītisko aktivitāti un aizstāt ADz gremošanas enzīmu trūkumu divpadsmitpirkstu zarnā. Pankreatīna proteāzes divpadsmitpirkstu zarnas lūmenā inhibē HCK-atbrīvojošo faktoru aktivitāti, kas izraisa HCK, ADz fermentu sekrēciju, kā arī ADz autolīzes mazināšanos. NSPL nodrošina analgētisko un pretiekaisuma efektu. PSI loma ir bloķēt kuņģa HCl sekrēciju, paaugstināt kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas satura pH un mazināt kuņģa sulas un divpadsmitpirkstu zarnas satura tilpumu. Paaugstināts divpadsmitpirkstu zarnas satura pH aizsargā pankreatīnu no inaktivācijas HCl ietekmē. Reducēta HCK līmeņa un divpadsmitpirkstu zarnas satura pH dēļ notiek sekretīna produkcijas samazināšanās, kas savukārt izraisa bikarbonātu un ūdens produkcijas mazināšanos ADz vadu šūnās. Šo procesu rezultātā var gaidīt, ka samazināsies spiediens ADz vados un ADz autolīze, un līdz ar to samazināsies arī vēdersāpes. Terapija ar PSI sniedz arī gastroprotektīvu efektu, mazinot NSPL kaitīgo ietekmi uz gastrointestinālā trakta gļotādu.

Ārstējot HP, pankreatīna, PSI un NSPL kombinācijai ir savas priekšrocības. Pirmkārt, katrs šīs kombinācijas komponents atsevišķi ietekmē sāpju mehānismus. Otrkārt, kombinējot divus vai trīs preparātus, tie sinerģiski ietekmē HP patogēnētiskos mehānismus. Treškārt, PSI bloķē iespējamās NSPL blakusparādības. Lietojot pankreatīna, PSI un NSPL kombināciju, var pamatoti cerēt uz efektīvu vēdersāpju kā galvenā HP klīniska simptoma mazināšanos, ADz iekaisuma pazīmju mazināšanos un eksokrīnās mazspējas korekciju. Ir nepieciešams noskaidrot šīs HP kombinētās terapijas lietderību un drošību pacientiem ar HP, jo līdz šim tādi pētījumi nav veikti.

2. LITERATŪRAS APSKATS

Hronisks pankreatīts (HP) ir aizkuņģa dziedzera (ADz) eksokrīnās daļas hronisks iekaisums, kas noris ar orgāna parenhīmas destrukciju un fibrozi [5]. Slimība vienmēr progresē, bieži izraisot smagas komplikācijas. HP raksturīgākie simptomi ir vēdera augšdaļas sāpes un malabsorbcija, nereti attīstās ADz eksokrīnā un endokrīnā mazspēja. Slimība būtiski samazina pacienta darba spējas, dzīves kvalitāti (DzK) un saīsina dzīvildzi.

2.1. Hroniska pankreatīta prevalence un incidence. Mirstība no hroniska pankreatīta

Pasaules epidemioloģisko pētījumu dati par HP izplatību (prevalenci) un jaunu gadījumu skaitu gadā (incidenci) ir atšķirīgi. Eiropas valstīs un Amerikas Savienotajās Valstīs HP ir reta slimība [6]. Dānijā HP prevalence un incidence uz 100 000 iedzīvotāju attiecīgi ir 27,4 un 8,2 gadījumi [7], Vācijā un Čehijā ir līdzīgi rādītāji [8, 9]. Francijā HP prevalence un incidence uz 100 000 iedzīvotāju attiecīgi ir 26 un 8,3 gadījumi [10]. Japānas HP epidemioloģiskā pētījuma dati – prevalence un incidence – uz 100 000 iedzīvotāju attiecīgi ir 32,9 un 5,8 gadījumi [11]. Amerikas Minesotas baltās rases populācijā pēc Meijo klīnikas datiem HP prevalence ir 41,8 gadījumi un incidence ir 4 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju [12]. Augstākus HP prevalences rādītājus konstatē Indijā – 114–200 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju [13]. Slimības prevalences un incidences rādītāju atšķirības pasaulē izskaidro ar atšķirīgiem slimības diagnostiskiem kritērijiem un epidemioloģisko pētījumu dizainu. HP epidemioloģiskie dati dažādās valstīs atšķiras arī dažādu HP etioloģisko variantu dažāda biežuma dēļ: industriāli attīstītās valstīs biežākais HP cēlonis ir alkohola lietošana [14, 15], bet attīstības valstīs biežāk reģistrē tropisku HP, kura cēlonis ir malnutrīcija, barības vielu deficīts, toksīnu ietekme un ģenētiskie faktori [16]. Pētījumu dati liecina, ka HP incidence aug visā pasaulē, jo pieaug alkohola patēriņš, kā arī progress slimības diagnostikā [17]. HP epidemioloģiskie dati mēdz būt neprecīzi personu datu aizsardzības likuma un nepietiekamas slimības statistiskās uzskaites dēļ [9]. HP autopsiju prevalences dati ir augstāki – 0,04–5,00% [18], kas liecina par to, ka slimība bieži paliek nediagnosticēta. Reāla HP incidence un prevalence var būt lielāka, jo autopsiju skaits lielākajā daļā

valstu samazinās. Taču ir dati, ka, pateicoties progresam HP attēldiagnostikā, pēdējos gados slimību biežāk diagnosticē agrīnās stadijās, kā rezultātā pieaug HP klīnisko diagnožu biežums, bet tikai autopsijās iegūto HP diagnožu biežums mazinās [12, 17].

Precīzu datu par HP prevalenci Latvijā nav. Visu ADz slimību gadījumus uzskaita un analizē kopā, tai skaitā akūta un hroniska pankreatīta gadījumus [19, 20]. Ņemot vērā, ka nav zināms HP etioloģisko variantu biežums Latvijā, jādomā, ka alkohola HP ir biežākais etioloģiskais variants. Alkohola patēriņš Eiropā ir augstākais pasaulē – 10,4–14,5 litri uz vienu iedzīvotāju (vecāku par 15 gadiem). Vidējais alkohola patēriņš Eiropā ir vairāk nekā divreiz augstāks par vidējo patēriņu pasaulē un sasniedz 12,5 litrus tīra etilspirta gadā vai 27 g ik dienas, kas nozīmē gandrīz trīs alkoholiskā dzēriena standarta devas [21]. Pasaules Veselības organizācijas (PVO) dati liecina, ka alkohola patēriņš Latvijā 2005. gadā bija 12,5 litri absolūtā alkohola uz vienu pieaugušo (vecāku par 15 gadiem). Ir dati, ka Latvijā 16,49% iedzīvotāju lieto alkoholu, biežāk lieto stipros alkoholiskos dzērienus (56%) un alu (33%) [22, 23]. Tabakas smēķēšana ir kofaktors alkohola HP etioloģijā, un PVO dati liecina par augstu smēķēšanas izplatību Latvijā: 2011. gadā smēķēja 46% vīriešu un 20% sieviešu, kopā – 32% [24]. Ņemot vērā šos rādītājus, var pieņemt, ka HP prevalence un incidence ir identiska Eiropas valstu rādītājiem.

Hospitalizācijas biežums HP dēļ pasaulē svārstās no 3,1 līdz 4,9 gadījumiem uz 1000 hospitalizācijām. Amerikas Savienotajās Valstīs melnās rases pārstāvjiem ir trīs reizes augstāks hospitalizācijas biežums HP dēļ, salīdzinot ar baltās rases pārstāvjiem [12].

HP kā nāves iemesls figurē reti, bet pacientiem ar HP ir īsāka dzīvildze [25]. Mirstība pacientiem ar HP ir lielāka, salīdzinot ar vispārējo populāciju: desmit gadu laikā pēc HP diagnozes noteikšanas brīža mirst 20–30% pacientu [26], bet divdesmit gadu laikā – 55%, bet tāda paša vecuma vispārējās populācijas mirstības rādītāji attiecīgi ir 7% un 35% [27]. Itālijā veiktā pētījuma rezultātā secināts, ka pacientiem, kuriem slimība ārstēta ķirurģiski, mirstība ir vēl lielāka – desmit gadu laikā izdzīvo 65,6% pacientu, bet divdesmit gadu laikā – tikai 38% [28]. Biežākie nāves iemesli HP gadījumā ir ADz vēzis un HP komplikācijas, tādas kā cukura diabēts, gastrointestināla asiņošana, ADz abscess un citi. Uzska, ka smēķēšanas un pārmērīgas alkohola lietošanas dēļ pacientiem ar HP ir lielāka saslimstība ar nepankreatiskiem audzējiem, pārsvarā respiratorā un augšējā gremošanas trakta vēzi. Pārmērīga alkohola lietošana

kopā ar smēķēšanu būtiski pasliktina slimības prognozi [29]. Pētījumā, kurā vidēji 8,7 gadu novērošanas periodā analizēts nāves biežums un tās iemesli HP gadījumā, konstatēts, ka HP kā tiešais nāves iemesls bijis 19,3% pacientu, bet galvenie nāves iemesli saistīti ar alkohola izraisītām aknu slimībām, kardiovaskulārām slimībām, vēzi, cukura diabētu un pēcoperācijas komplikācijām. Lielāka mirstība bijusi vīriešiem. Šajā pētījumā konstatēts, ka, neskatoties ar augstu mirstību pēc ADz operācijas, HP ķirurģiska ārstēšana ilgtermiņā neietekmē HP pacientu mirstību [25].

HP vīriešiem novēro 5 reizes biežāk nekā sievietēm [10], jo vīriešiem biežāk novēro alkohola HP [30]. Daudzu pētījumu rezultāti apstiprina, ka HP ir vīriešu slimība: 73–91% HP pētījumu pacientu ir vīrieši [29, 31–37], un šo tendenci novēro visās valstīs. Vīriešiem ar HP biežāk ir nepieciešama stacionārā ārstēšana. Ir divi vecuma periodi, kad vīriešus ar HP hospitalizē biežāk – vecumā no 35 līdz 44 gadiem un no 45 līdz 54 gadiem [38]. Saskaņā ar Apvienotās Karalistes 2000. gada pētījuma datiem, alkohola HP incidence pieaug uz sieviešu alkohola HP rēķina, jo pēdējos gadu desmitos sieviešu alkohola patēriņš pieaug visās vecuma grupās, īpaši vecumā no 16 līdz 24 gadiem [38]. Arī Holandes pētījuma dati sakrīt ar šo tendenci [39]. Iepriekš minētie fakti liecina, ka HP ietekmē aktīva vecuma cilvēkus, radot nopietnus zaudējumus ekonomikai.

Kā liecina 1970.–1990. gadu pētījumi, vidējais HP pacienta vecums diagnozes noteikšanas brīdī ir 40,8–41,9 gadi [32, 33, 40]. Vēlāko pētījumu dati liecina, ka HP slimnieku vecums diagnozes noteikšanas brīdī ir lielāks – 49–60 gadi [10, 34, 35, 37]. Indijas pētījumā HP slimnieku vidējais vecums bija 39,7 gadi [41], Japānas pētījumā – 57,6–60,2 gadi [42]. Šo un citu lielo pētījumu rezultāti liecina, ka HP slimnieku vecums slimības manifestācijas momentā ir atkarīgs no HP etioloģijas, bet vidējais slimnieku vecums Eiropas un Amerikas Savienotajās Valstīs ir 43–48 gadi [29, 31, 43]. Diemžēl pašlaik nav iespējams novērtēt ekonomisko zaudējumu apmēru, jo tie sastāv no ļoti daudziem komponentiem. Tiešie zaudējumi HP un tā komplikāciju dēļ rodas pacientu ārstēšanas, rehabilitācijas un aprūpes rezultātā, bet netiešie – sliktu pacientu darba spēju un invaliditātes rezultātā. Hospitalizāciju skaits HP dēļ Apvienotajā Karalistē no 1990. gada līdz 2000. gadam pieauga par 100% [44]. Vidējais hospitalizācijas ilgums HP slimniekiem Vācijā 2004. gadā – 18 dienas [45]; 34% pacientu ārstēšana prasīja analgētisko līdzekļu, 57% pacientu – ADz fermentu, 25% pacientu – insulīna un 4% pacientu – perorālo pretdiabēta līdzekļu lietošanu.

2.2. Hroniska pankreatīta etioloģija

HP nav etioloģiski viendabīga slimība. Slimības etioloģiskais spektrs ir plašs. HP gadījumā daudzie riska faktori, kas izraisa hronisku ADz iekaisumu un fibrozi, mēdz būt etioloģiski. Ir zināmas vismaz sešas HP etioloģiskās grupas: tas var būt toksisku un metabolo faktoru izraisīts, idiopātisks, gēnu defektu nosacīts, autoimūns, recidivējoša akūta pankreatīta izraisīts, obstruktīvs HP [46]. Atsevišķu slimības etioloģisko variantu biežums pasaulē dažādās valstīs ir atšķirīgs, un atšķiras arī HP etioloģisko riska faktoru profils. Attīstītās un jaunattīstības valstīs pašlaik alkohola izraisīts HP ir biežākais slimības variants. Diezgan bieži sastop arī idiopātisko HP, bet pārējās formas – daudz retāk.

2.2.1. Alkohola izraisīts hronisks pankreatīts

Pirms vairākiem gadu desmitiem HP uzskatīja par viendabīgu slimību, kas slikti padodas ārstēšanai un piemīt materiāli nenodrošinātiem cilvēkiem, kas lieto alkoholu un smēķē [47]. Pirmo epidemioloģisko HP pētījumu rezultāti liecināja, ka rietumu valstīs lielākā daļa HP pacientu regulāri lietoja alkoholu un 60–90% gadījumu pacientiem bija alkohola izraisīts HP [48, 49, 50]. ASV epidemioloģiskā 1976.–1982. gada pētījumā 84% pacientu alkohola lietošana figurēja kā slimības etioloģiskais faktors [51]. Savukārt tādās valstīs kā Ķīna un Indija, kā arī Āfrikas valstīs alkohola slimības etioloģija agrāk bija reta. Dažos pēdējos gados vairākos lielos prospektīvos populāciju pētījumos atklāts, ka alkohola izraisīta HP biežums attīstītajās pasaules valstīs mazinās, bet attīstības valstīs – palielinās. Šo faktu saista ar to, ka, piemēram, Eiropas valstīs alkohola patēriņš mazinās, pateicoties alkoholisko dzērienu patēriņa mazināšanas un alkoholisma ierobežošanas pasākumiem [15, 52]. Vienā no Itālijas pētījumiem minēts, ka alkohola HP biežums no 1977. gada līdz 2009. gadam samazinājies un pašlaik ir mazāk nekā 50% HP gadījumu [34]. Japānas 2000. gada pētījumā konstatēts, ka alkohola izraisīts HP ir tikai 58,7% vīriešu un 55,5% sieviešu [53]. Liela ASV daudzcentru prospektīva epidemioloģiska pētījuma NAPS2 rezultāti liecina, ka alkohola izraisītu HP konstatē tikai 45% gadījumu [37]. Nesenā lielā Indijas nacionālā pētījumā atklāts, ka alkohola HP etioloģija ir 38,7% gadījumu, un vīriešiem šī etioloģija ir biežāka [41].

HP attīstības risks ir atkarīgs no alkohola patēriņa daudzuma un lietošanas ilguma, tika atklāta lineāra sakarība starp relatīvo HP attīstības risku un dienas alkohola

devu [48]. Ir dati, ka HP attīstību var izprovocēt 6–12 gadus ilga alkohola lietošana 80 g tīra alkohola dienā [15, 54–56]. Slimības risks pieaug līdz ar regulāras alkohola lietošanas ilgumu, bet nav īpaši atkarīgs no alkohola lietošanas biežuma: tiem pacientiem, kas lietoja alkoholu katru dienu, un tiem, kas lietoja tikai 1–2 reizes nedēļā, HP riski bija līdzīgi [30]. Pašlaik nav zināma minimālā alkohola deva un lietošanas ilgums, kas var izraisīt HP. Iespējams, ka alkohola toksicitātes sliekšņa HP attīstībai nav un katram pacientam šis sliekšnis ir individuāls [16]. Tomēr vienā no lielākajiem ASV pētījumiem minēts, ka, ņemot vērā pacientu vecumu, dzimumu, smēķēšanas anamnēzi un ķermeņa masas indeksu (KMI), HP attīstības risks ir tikai pārmērīgas alkohola lietošanas gadījumā [57].

Ar laiku kļuva zināms fakts, ka cilvēkiem, kas regulāri lieto alkoholu, HP ir relatīvi reta slimība – tā attīstās tikai 10% no viņiem [30]. Pašlaik uzskata, ka alkohola izraisīta HP attīstībai ir nepieciešami papildus vides un / vai ģenētiskie faktori. Tādi faktori mēdz būt dažādas tripsinogēna, *Kazal* 1. tipa serīna proteāzes inhibitora (SPINK1), cistiskās fibrozes transdukcijas regulatora (CFTR) un citu gēnu mutācijas, pacienta piederība pie noteiktas etniskās grupas, diēta, tabakas smēķēšana, oksidatīvais stress, adipozitāte un citi.

2.2.2. Tabakas smēķēšana

Tabakas smēķēšana ir viens no nozīmīgākajiem apstiprinātajiem HP attīstības riska faktoriem. Smēķēšana ir no devas atkarīgs akūta pankreatīta, recidivējoša akūta pankreatīta un HP riska faktors [15, 58]. Lielā Ziemeļamerikas prospektīvā multicentru pētījumā konstatēts, ka smēķēšana ir no citiem faktoriem neatkarīgs, bet no devas atkarīgs HP riska faktors [15]. Tabakas smēķēšana agrīni manifestē un pāātrina HP, īpaši alkohola izraisīta HP, attīstību [59].

Dānijas populācijas pētījuma rezultāti liecina, ka vīriešiem un sievietēm ir līdzīgi HP riski tabakas smēķēšanas gadījumā [58], šie riski nav atkarīgi no alkohola lietošanas un žultsakmeņu slimības esamības. Šajā pētījumā secināts, ka Dānijas populācijā smēķēšana ir saistīta ar 46% akūta un HP gadījumu, tiesa, atsevišķa HP riska un smēķēšanas saiknes analīze nav veikta un akūta un HP gadījumi analizēti kopā. Svarīgs ir arī šī pētījuma novērojums, ka pacienti, kas smēķē vai agrāk ir smēķējuši, patērē vairāk alkohola, salīdzinot ar pacientiem, kas nekad nav smēķējuši.

Andriulli ar kolēģiem 2010. gadā veica lielu metaanalīzi, kuras mērķis bija atrast pierādījumus, ka smēķēšana ir HP attīstības riska faktors [60]. Pavisam tika analizēti 12 pētījumi, kuros kopējais HP slimnieku skaits bija 1705. Tika secināts, ka pacientiem, kas smēķē, ir gandrīz trīs reizes lielāks HP risks, salīdzinot ar tiem, kas nesmēķē. Šajā metaanalīzē tika noteikta saikne starp patērēto cigarešu daudzumu un HP risku: tiem HP slimniekiem, kas izsmēķē mazāk nekā vienu cigarešu paciņu dienā, relatīvais HP risks ir 2,4 (95% TI 0,9–6,6), un tiem, kas izsmēķē lielāku cigarešu daudzumu, šis risks paaugstinās līdz 3,3 (95% TI 1,4–7,9), salīdzinot ar cilvēkiem, kas nesmēķē. Smēķēšanas atmešana būtiski mazina HP risku; HP slimniekiem, kas atmetuši smēķēšanu, minētais risks ir 1,4 (95% TI 1,1–1,9).

Zviedrijas populācijas pētījumā [61] konstatēts, ka smēķēšana divas reizes paaugstina akūta nekalkuloza pankreatīta risku un četras reizes paaugstina šo risku pacientiem, kas lieto vairāk nekā 400 g tīrā alkohola mēnesī, salīdzinot ar tiem, kas lieto mazāku alkohola daudzumu. Šajā pētījumā akcentēts fakts, ka tikai 20 gadus pēc smēķēšanas atmešanas šis risks ir līdzīgs nesmēķētājiem. Dānijas pētījumā tabakas smēķēšana bija svarīgākais faktors, kas veicināja akūta pankreatīta pāreju hroniskā pankreatītā neatkarīgi no HP etioloģijas [62]. Smēķēšana asociējas arī ar vēlīna idiopātiska HP attīstību [59]. Kopumā tabakas smēķēšana ir ne tikai alkohola toksicitāti potencējošais faktors akūta un HP gadījumā, bet tā ir arī HP progresēšanas veicinošais faktors [59]. Smēķēšanas atmešana var palēnināt HP progresēšanu [63]. Ir plaši atzīts, ka HP pacientiem ir jārekomendē smēķēšanas atmešana, taču ne vienmēr paši ārsti uzskata šo ieradumu par HP riska faktoru. Svarīgi ir ASV prospektīva multicentru pētījuma dati par to, ka, kaut arī vairāk nekā divas trešdaļas HP slimnieku šajā pētījumā smēķēja, ārstējošie ārsti šo faktu kā slimību veicinošu faktoru atzīmēja tikai mazāk nekā pusei pacientu [12].

2.2.3. Ģenētiskie faktori hroniska pankreatīta attīstībā

Daļu no HP gadījumiem izskaidro ar ģenētiskiem faktoriem. Starp visām zināmām gēnu mutācijām, kas attiecas uz HP, lielākā daļa ietekmē ADz acinārās šūnas un ir tripsinogēna metabolisma reakciju kaskādes proteīnu gēnu mutācijas; tās ir katjoniskā tripsinogēna gēna (PRSS1, PRSS2, PRSS3) [64, 65], *Kazal* 1. tipa serīna proteāzes inhibitora gēna (SPINK1) [66], pret kalciju jutīgo receptoru gēna (CASR)

[67] un himotripsīna C gēna (CTRC) [68] mutācijas. Minētās gēnu mutācijas pastiprina tripsinogēna konversiju aktīvajā tripsīnā aizkuņģa dziedzerī, palielina tripsīna molekulas stabilitāti, palēnina tripsinogēna un tripsīna sabrukšanu, izraisa nepārtraukti augstu tripsīna aktivitāti aizkuņģa dziedzerī, kas izraisa gremošanas enzīmu aktivēšanos ADz audos un noved līdz hroniskam ADz iekaisumam un autolīzei [69, 70]. PRSS1 mutācijas asociējas ar pārmantojamu HP un var izraisīt HP pašas no sevis, bet pārējās gēnu mutācijas drīzāk potencē HP attīstību citu HP veicinošu faktoru (pārmērīgas alkohola lietošanas, smēķēšanas u. c.) klātbūtnē [71, 72, 73]. To pašu var teikt par pārējiem minētajiem gēnu defektiem – daudzas šīs mutācijas drīzāk potencē citu riska faktoru efektus, nevis izraisa HP. Piemēram, augsta riska SPINK gēna N34S mutācijas atrod 1–3% cilvēku vispārējā populācijā [74], bet HP incidence un prevalence ir daudz zemāka. Minēto gēnu defekti maz ietekmē iekaisuma procesa un fibrozes attīstību aizkuņģa dziedzerī.

Vienīgais gēns, kas nepiedalās tripsinogēna metabolisma reakcijās, ir cistiskās fibrozes transdukcijas regulatora gēns (CFTR). Šis gēns ietekmē ADz vadu šūnas funkciju, veicinot vadu šūnu bikarbonātu un ūdens sekrēciju, kas pasargā no proteīnu korķu veidošanās vados un ADz bojājuma. Kaut arī CFTR gēna mutāciju efekti līdz galam nav skaidri, iespējams, šīs mutācijas ietekmē ADz vadu šūnu bikarbonātu vadītspēju [75]. Šīs mutācijas biežāk novēro pacientiem ar alkohola izraisītu un idiopātisku HP [76]. Parādās dati, ka CFTR un SPINK1 mutāciju līdzāspastāvēšana ir biežāka pacientiem ar idiopātisku HP, bet citi pētījumi apšaubā šo informāciju [77]. Ir dati, ka CFTR, SPINK1 un PRSS gēna mutācijas asociējas ar HP un recidivējošu akūtu pankreatītu, bet ne ar akūta pankreatīta epizodēm [72, 78, 79].

Hereditārais HP ir reta pārmantota autosomāli dominanta slimība ar 80–96% penetranci, kas manifestējas jau bērnībā. Ar hereditāro HP asociējas katjoniskā tripsinogēna PRSS1 mutācijas, šis gēns atrodas uz 7. hromosomas garā pleca [80]. Pašlaik ir zināmas vairāk nekā desmit šī gēna mutācijas – R122H, N29I un citas. PRSS1 gēna mutācijas atrod apmēram 70% pacientu ģimenēs ar hereditāru pankreatītu. Hereditārā HP diagnostiskie kritēriji nav vispāratzīti, bet šo HP variantu apstiprina, ja diviem 1. pakāpes radniekiem vai vismaz trim 2. pakāpes radniekiem divās vai vairākās paaudzēs konstatē HP, kuram nav acīmredzama iemesla (pārmērīga alkohola lietošana, smēķēšana, trauma, metaboliskas slimības un citi) [81]. Hereditāro HP sastop dažādos pasaules reģionos – Ziemeļamerikā, Eiropā, Japānā, Jaunzēlandē un citur. Šai

slimībai raksturīgs recidivējošs pankreatīts agrīnā vecumā ar klasisku klīnisko ainu, ar ADz eksokrīnās un endokrīnās nepietiekamības attīstību, taču slimība ilgi paliek nediagnosticēta nespecifisko simptomu dēļ. PRSS1 gēna R122H mutācijas manifestējas ar HP agrīnāk, salīdzinot ar N29I mutāciju, bet abos divos gadījumos bieži ir nepieciešama ķirurģiska ārstēšana [81]. Slimniekiem ar hereditāro HP ir 50 reizes augstāks ADz vēža risks vairākus gadu desmitus pēc HP manifestācijas, salīdzinot ar vispārējo populāciju [82], īpaši, ja slimības rašanās ir atkarīga no tēva gēniem. Šiem pacientiem tabakas smēķēšanas gadījumā ADz vēža risks ir 150 reizes augstāks un slimība manifestējas par 20 gadiem agrāk. Ņemot vērā PRSS gēna mutāciju saikni ar HP un ADz vēža attīstību, ģimenēs ar hereditāro HP tiek rekomendēts šo mutāciju skrīnings.

2.2.4. Diēta un ķermeņa masa

Eiropā izdarītie pētījumi liecina, ka taukiem un proteīniem bagāta diēta vienlaikus ar alkohola lietošanu ir HP riska faktors [83], turklāt liela dienas alkohola, tauku un proteīnu patēriņa kaitīgie efekti kā HP riska faktori summējas. HP risks ir augstāks liela (> 110 g/dienā) un maza (< 85 g/dienā) tauku patēriņa gadījumā [48]. Ņemot vērā, ka dažos pētījumos pacienta liekais svars korelēja ar akūta pankreatīta smagumu [84, 85], radās aizdomas par iespējamu liekā svara saikni ar HP. Parādījās dati, ka adipozitāte predisponē HP attīstībai [86] un veicina slimības progresēšanos, kaut tādu pētījumu pagaidām ir maz. Pārsvērā pētījumos HP asociējas ar zemu ķermeņa masas indeksu (KMI), kas ir loģiski, jo HP slimnieki bieži cieš no malnutrīcijas. Taču pirms HP manifestācijas pacientiem ar HP bieži novēroja adipozitāti. Kaut arī HP patoģenēze līdz galam joprojām nav skaidra, HP un adipozitātes saikni izskaidro ar to, ka adipozitāte ir proiekaisuma stāvoklis, un šajā gadījumā iekaisuma imūnās reakcijas veicina plašāku ADz bojājumu. Adipozitātes gadījumā hipertrofēti adipocīti producē proiekaisuma citokīnus (TNF- α , IL-6, MCP-1 un citus), kas veicina sistēmiskas iekaisuma reakcijas ar izteiktāku vietējo makrofāgu iesaistīšanos un audu bojājumu [87]. Patoloģiskas imūnās reakcijas var izraisīt hroniskam pankreatītam raksturīgu ADz fibrozes attīstību recidivējoša akūta pankreatīta evolūcijas gadījumā [88].

Pirms dažiem gadu desmitiem, piemēram, kasavas lietošana dažādu iemeslu dēļ tika uzskatīta par HP veicinošu faktoru tropu zemēs. Kasava satur glikozīdus linamarīnu

un lotaustralīnu, kas metabolizējoties izdala toksiskos cianīdus, kas bojā ADz audus. Cianīdu eliminācija izraisa ADz audiem svarīgo aminoskābju – metionīna un cisteīna – zudumu. Aminoskābju deficīts var rasties arī tāpēc, ka kasava satur ļoti maz proteīnu – tikai 0,7%. Minētie faktori, iespējams, piedalās zvaigžņšūnu aktivācijā ar sekojošu neatgriezenisku ADz fibrozi. Ņemot vērā, ka Āfrikas un Indijas valstīs kasava ir būtiska diētas sastāvdaļa, iepriekš dominēja uzskats, ka kasavas lietošana ir HP attīstības iemesls. Pašlaik kasavu, piemēram, Indijā, uzturā lieto retāk pat vietās, kur tā bija nozīmīga diētas daļa. Taču pētījumi ar dzīvniekiem un klīniskie pētījumi neapstiprināja kasavas lietošanas spēju izraisīt HP [89, 90].

Eksistē hipotēze, ka HP var rasties aizsargfaktoru deficīta gadījumā. Par tādiem faktoriem uzskata antioksidantus – selēnu, betakarotīnu, L-metionīnu, C un E vitamīnu un citus. Taču randomizēto pētījumu rezultāti rāda, ka antioksidanti drīzāk palīdz mazināt abdominālās sāpes, ietekmējot oksidatīvo stresu, nevis pasargā no HP [91]. Patlaban nav drošu pierādījumu, ka antioksidantu deficīts spēj izraisīt HP.

2.2.5. Obstruktīvs hronisks pankreatīts, aizkuņģa dziedzera trauma un *pancreas divisum*

Obstruktīvs HP ir īpaša slimības forma, kas rodas tādēļ, ka tiek traucēta ADz sulas pasāža pa *ductus pancreaticus*. Šis ir „lielo vadu” HP. *Ductus pancreaticus* obstrukcija, ko parasti izraisa *papilla Vateri* stenoze, vada rētaina deformācija pēc traumas vai akūta pankreatīta epizodes, vada kompresija ar divpadsmitpirkstu zarnas cistu, pseidocistu vai audzēju noved līdz *ductus pancreaticus* un citu ADz vadu paplašināšanās, deformācijas, acināro šūnu atrofijas un audu fibrozes. ADz traumas bieži notiek ar vadu plīsumu un izteiktu audu iekaisumu. Obstruktīva HP gadījumā vadu korķi vai konkrementi parasti neveidojas. ADz funkcijas traucējumi un fibroze mēdz būt atgriezeniska, likvidējot ADz sulas sastrēgumu vados, jo šajā gadījumā fibrotiskie audi satur pārsvarā kolagēnu III, prokolagēnu III, fibronektīnu, laminīnu un citus komponentus ar īsāku pussabrukšanas periodu [92].

Neraugoties uz to, ka *pancreas divisum* tiek uzskatīts par HP etioloģisko faktoru, 19. gadsimta beigu un 20. gadsimta sākuma autopsiju pētījumu rezultāti rāda, ka šī iedzimtā ADz anatomiskā patoloģija ir diezgan izplatīta vispārējā populācijā – līdz 8% cilvēku mēdz būt šī ADz īpatnība. Pētījumos, kuros analizēta ADz anatomija, lietojot ERHP un MRHP [93, 94], pacientiem ar recidivējošu akūtu pankreatītu *pancreas*

divisum prevalence bija no 5,04% līdz 25,6%, turklāt HP slimniekiem šī bija daudz retāka patoloģija. Citi pētījumi [95] neatstiprina *pancreas divisum* kā HP etioloģiju. Līdz galam *pancreas divisum* nozīme HP attīstībā nav skaidra. Uzskata, ka ADz sulas drenāža no lielākās orgāna daļas pa *papilla minor* nav pietiekoša, tāpēc var rasties akūts un HP. Ir viedoklis, ka, lai rastos HP *pancreas divisum* gadījumā, ir nepieciešami papildu faktori, piemēram, CFTR gēna mutācijas.

2.2.6. Autoimūns hronisks pankreatīts

Šis ir rets un unikāls HP etioloģiskais variants, kura prevalence atbilstoši dažu pētījumu datiem ir apmēram 6% [96, 97]. Autoimūns HP biežāk ir vecāka gadagājuma cilvēku slimība, vīrieši slimo 2–5 reizes biežāk nekā sievietes. Šī HP varianta gadījumā atrod ne tikai ADz audu, bet arī citu orgānu (kuņģa, resnās zarnas, siekalu dziedzeru, žultsvadu un citu) infiltrāciju ar IgG4-pozitīvām plazmatiskām šūnām un fibrozi. Ņemot vērā, ka autoimūns HP bieži noris ar daudzu orgānu bojājumiem, pēdējos gados autoimūnu HP pieņemts uzskatīt par IgG4-asociētās sistēmiskās slimības sastāvdaļu. Paaugstināts IgG4 līmenis serumā šajā gadījumā nav specifisks autoimūnam HP, jo IgG4 līmenis mēdz būt paaugstināts citu slimību ar autoimūnu komponentu gadījumā. Turklāt IgG4-pozitīvās plazmatiskās šūnas diezin vai izraisa ADz bojājumu ar fibrozi, un šo šūnu loma autoimūna HP gadījumā nav skaidra [98]. Autoimūnās etioloģijas HP ir raksturīgs arī paaugstināts aktivēto T limfocītu CD4+ un CD8+ līmenis asinīs un ADz audos. CD4+HLA DR pozitīvie T limfocīti, producējot proiekaisuma citokīnus (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α), veicina makrofāgu aktivāciju, B limfocītu antivielu produkciju un citas iekaisuma reakcijas [99].

Klīniski un histoloģiski ir divas autoimūna HP formas: 1. tipa (sistēmiskajai) slimībai raksturīga orgānu infiltrācija ar IgG4-pozitīvām plazmatiskām šūnām, bet 2. tipa (vadu) slimībai nav raksturīgas sistēmiskās izpausmes. Klīniski svarīgas autoimūna HP izpausmes, līdztekus klasiskiem HP simptomiem, ir ādas dzelte žultsvadu stenozes dēļ, ADz palielināšanās, bieža slimības pastāvēšana vienlaikus ar sklerozējošo holangītu, sialadenītu, retroperitoneālo fibrozi, nieru tubulopātijām un citām slimībām. Ir zināmas divas autoimūna HP diagnostisko kritēriju sistēmas – Meijo klīnikas un Japānas ADz biedrības kritēriji [100]. Atbilstoši Meijo klīnikas kritērijiem, autoimūnu HP apstiprina histoloģisko, attēldiagnostikas, seroloģisko izmeklējumu rezultāti, citu

orgānu iesaistīšanās un labs glikokortikoīdu terapijas efekts [101]. Glikokortikoīdu terapija ir efektīva arī slimības ekstrapankreatisku izpausmju ārstēšanai. Autoimūna HP diagnostika ir grūta, nereti ADz palielināšanās dēļ HP jauc ar ADz vēzi un veic ķirurģisku ārstēšanu. Diemžēl nav viena droša autoimūna HP diagnostiskā kritērija, un slimību bieži diagnosticē novēloti. Situāciju apgrūtina fakts, ka autoimūna HP biežums ir mazāks nekā ADz vēža biežums.

2.2.7. Hiperlipidēmija

Hiperlipidēmija ir akūta pankreatīta provocējošs faktors. Hiperlipidēmijas gadījumā recidivējošs akūts pankreatīts var evolucionēt par HP, taču šī evolūcija notiek reti. Sievietēm menopauzē ar hipertriglicidēmiju, kas lieto estrogēnu aizstājterapiju, ir augsts akūta pankreatīta risks. Šīm sievietēm akūta pankreatīta risks ir zems, ja serumā triglicerīdu līmenis ir zemāks par 3,39 mmol/l, un risks ir augsts, ja triglicerīdu līmenis ir virs 8,5 mmol/l [102].

2.2.8. Hiperparatireoze

Primāras hiperparatireozes gadījumā gandrīz vienmēr novēro hiperkalciēmiju, kas ir kalcificējoša HP riska faktors. Tāpat kā hipertrigliceridēmijas gadījumā, persistējoša hiperkalciēmija var veicināt akūta pankreatīta lēkmes un recidivējoša akūta pankreatīta transformāciju HP saskaņā ar nekrozes-fibrozes teoriju. Šo HP etioloģisko variantu sastop reti – tikai 1–2% gadījumu, galvenokārt pateicoties tam, ka pēdējos gadu desmitos ir uzlabojusies hiperkalciēmijas diagnostika. Primāras hiperparatireozes gadījumā akūts un HP rodas 10–20 reizes biežāk, salīdzinot ar vispārējo populāciju [103]. Pētījumos vidējais kalcija līmenis pacientiem ar primāru hiperparatireozi un pankreatītu bija nozīmīgi augstāks, salīdzinot ar tiem pacientiem, kuriem hiperparatireoze nekombinējās ar pankreatītu. Hiperkalciēmija veicina priekšlaicīgu tripsinogēna aktivāciju ar tripsīna veidošanos, izraisot ADz autoagresiju un iekaisumu. Augstāks kalcija līmenis serumā asociējas arī ar pastiprinātu gremošanas enzīmu sekrēciju aizkuņģa dziedzerī. Hroniska hiperkalciēmija palielina kalcija ekskreciju ar ADz sulu, kas izraisa kalcija nogulsņēšanos uz ADz sulas proteīniem, kalcinātu veidošanos un vadu obstrukciju. Šīs pazīmes novēroja dažāda diametra vados jau slimības agrīnās stadijās. Ir zināms, ka tādi faktori kā alkohols, paaugstināts spiediens

ADz vados, ADz išēmija, hipertrigliceridēmija, hiperkalciēmija provocē akūtu pankreatītu, paaugstinot kalcija līmeni acināro šūnu citoplazmā. Hiperkalciēmija ir neatkarīgs pankreatīta riska faktors un, iespējams, var potencēt citu pankreatītu provocējošo faktoru efektus. Dažos pētījumos minēts, ka epitēliju kermenīšu adenomu rezekcija uzlabo HP gaitu, mazinot abdominālās sāpes [104].

2.2.9. Idiopātisks hronisks pankreatīts

Acīmredzamu HP etioloģisko faktoru nekonstatē bieži – līdz 40% gadījumu [16]. Idiopātiskam HP ir zināmas divas formas: agrīna un vēlīna. Agrīnu idiopātisku HP novēro pacientiem dzīves pirmo divu gadu desmitu laikā, turklāt šī forma izpaužas ar intensīvām abdominālām sāpēm, bet ADz parenhīmas struktūras traucējumi un eksokrīnā mazspēja attīstās vēlīni. Vēlīnu idiopātisku HP konstatē pacientiem, kas ir vecāki par 30 gadiem, turklāt diagnozes noteikšanas brīdī bieži ir atrodamas ADz struktūras pārmaiņas, kā arī eksokrīnā mazspēja. Lielā prospektīvā daudzcentru Ziemeļamerikas pankreatīta pētījumā (NAPS2) [37] 25% pacientu ar HP konstatēja idiopātisku slimības formu. Idiopātiska HP pazīmes šajā pētījumā neatšķīrās no citiem nealkohola etioloģijas HP, bet būtiski atšķīrās no alkohola izraisīta HP. Idiopātisku HP biežāk konstatēja sievietēm un pacientiem ar lielāku KMI. Šiem pacientiem ADz kalcinātus, pseidocistas un žultsvadu stenozes konstatēja retāk, salīdzinot ar pacientiem ar alkohola izraisītu HP. Kaut arī idiopātiska HP slimniekiem tabakas smēķēšanu konstatēja retāk, salīdzinot ar alkohola izraisītu HP, tomēr šajā pētījumā konstatēja idiopātiska HP saikni ar smēķēšanu.

Citos pētījumos 50% slimnieku ar idiopātisku HP konstatēja CFTR gēna mutācijas, tajā pašā laikā kontroles grupā līdzīgas mutācijas novēroja tikai 22% gadījumu [105]. Minēto mutāciju loma idiopātiska HP attīstībā nav skaidra, jo šiem pacientiem nekonstatēja cistisko fibrozi. Citos pētījumos pacientiem ar idiopātisku HP CFTR vai SPINK1 gēna mutācijas konstatēja apmēram 50% gadījumu, šiem pacientiem biežāk novēroja agrīnu slimības manifestāciju [69, 106].

Ņemot vērā, ka HP provocējošo faktoru ir daudz un, piemēram, tādiem faktoriem kā alkohols un tabakas smēķēšana nav zināmas minimālās devas, kas var izprovocēt HP, nav izslēgts, ka aiz idiopātiska HP slēpjas citas HP etioloģiskās formas. Iespējams, kādai daļai slimnieku HP attīstās dažu kofaktoru (ģenētiskas predispozīcijas,

minimālas alkohola lietošanas, tabakas smēķēšanas u. c.) minimālas iedarbības gadījumā, turklāt gan ārsts, gan pacients var neuzskatīt šos faktorus par HP iemeslu. Kaut arī idiopātiska HP gadījumā slimības etioloģija ir slēpta, šiem pacientiem ir jāizvairās no zināmo HP riska faktoru iedarbības.

2.3. Hroniska pankreatīta patoģenēze

HP patoģenēze ir daudzu molekulu un šūnu mijiedarbības kaskāde, un pēc būtības HP ir šo procesu gala stadija. Neskatoties uz lielu skaitu zināmu HP etioloģisko un riska faktoru, to darbības rezultāts vienmēr ir vienāds – funkcionējošās ADz parenhīmas nāve ar sekojošu fibrozi un eksokrīnās / endokrīnās nepietiekamības attīstību. Kopīgie patoģenēzes mehānismi noved līdz līdzīgai klīniskajai ainai, kurā dominē vēdersāpes, malnutrīcija un cukura diabēts. Pankreatīta attīstība sākas no acināro šūnu bojājuma. Faktori, kas izraisa vai veicina šūnu bojājumu, bieži ir neatkarīgi, bet potencē citu faktoru efektus. Iespējams, HP gadījumā nav viena provocējoša faktora un slimības attīstībai ir nepieciešama šo faktoru kombinācija. Starp galvenajiem faktoriem, kas izraisa ADz acināro šūnu bojājumu, ir jāatzīmē ģenētiskie, vides un imūnās atbildes faktori. HP piemīt īpašas imūnās atbildes reakcijas, kas atšķir to no akūta pankreatīta. Daudzējādā ziņā pankreatisko šūnu bojājums ir vienāds gan akūta, gan HP gadījumā ar vienu būtisku izņēmumu – HP piemīt persistējošs iekaisums, kas nepāriet. Uzskata, ka HP attīstībai ir nepieciešama viena vai vairākas akūta pankreatīta epizodes šī hroniskā iekaisuma mehānisma palaišanai. HP iekaisuma procesiem raksturīgi daudzi etapi, kuros iekaisuma faktori mijiedarbojas, un šī mijiedarbība katram pacientam ir individuāla.

Gan akūta, gan HP gadījumā viss sākas no acinārās šūnas bojājuma. Vislabāk ADz parenhīmas bojājumu izpētīja eksperimentālo pētījumu dzīvnieku HP modeļos. Šajos eksperimentos pārsvarā izmantoja ceruleīna inducēto HP. Ceruleīns ir holecistokinīna (HCK) analogs, kas supramaksimālās devās – 50 reizes augstākās par fizioloģiskām – izraisa akūtu pankreatītu. Kaut arī HP slimniekiem HCK līmenis asinīs nav supramaksimāls, viņiem ar vairāk vai mazāk saglabātu eksokrīno funkciju HCK līmenis ir paaugstināts, īpaši abdominālo sāpju gadījumā [107, 108]. HCK ir galvenais ADz gremošanas enzīmu sekretagogs, tas vienmēr ir jāņem vērā, mēģinot ietekmēt ADz eksokrīno funkciju. Pašlaik ir zināmas daudzas vielas, šūnas un procesi, kas bojā ADz

acinārās šūnas. Viens no galvenajiem procesiem, kas izraisa acināro šūnu bojājumu, ir intrapankreatiskā intracelulāro gremošanas enzīmu aktivēšanās ar ADz autoagresijas procesu. Tripsinogēna spēja aktivēties intrapankreatiski ir ADz „Ahileja papēdis”, jo tripsinogēns, aktivējoties ADz acinārajās šūnās vai vados, tieši bojā šūnas, aktivē citus gremošanas proenzīmus, kā arī imūno sistēmu [109]. Fizioloģiski gremošanas proteāzes producējas un glabājas intracelulāri zimogēnu veidā, kas ir proenzīmi. Normas gadījumā zimogēnu granulas acinārajās šūnās ir atdalītas no lizosomu hidrolāzēm, pārsvarā katepsīniem, kas ir fizioloģiskie gremošanas proteāžu proenzīmu aktivatori.

Viena no priekšlaicīgas intracelulārās gremošanas enzīmu aktivācijas hipotēzēm ir kolokalizācijas hipotēze [110]. Fizioloģiski zimogēni glabājas granulās sabiezētā veidā, pateicoties promucilīnam – glikoproteīnam, kas ir saistīts ar zimogēnu granulas membrānu. Pankreatīta gadījumā notiek promucilīna nobriešanas traucējumi, kā rezultātā zimogēnu granulas saplūst kopā, rodas lielas vakuolas ar trauslām membrānām, un zimogēni lokalizējas pārāk tuvu lizosomu hidrolāzēm [111]. Eksperimentos ar ceruleīna inducētu pankreatītu novēroja arī lielu vakuolu veidošanos, kuros aktivējas tripsinogēns. Šīs vakuolas saturēja gan zimogēnus, gan lizosomu hidrolāzes katepsīnu D.

Intracelulāru ADz gremošanas proteāžu aktivēšanos izraisa arī tripsinogēna sintēzes un struktūras traucējumi PRSS, SPINK1 un CTSC gēnu mutāciju rezultātā, īpaši hereditāra HP gadījumā.

Cits svarīgs HP acināro šūnu bojājuma faktors ir intracelulārā kalcija līmeņa paaugstināšanās. Normas gadījumā neliels kalcija daudzums ir acināro šūnu apikālajā polā, kur īslaicīgi tā koncentrācija paaugstinās, lai sekretētu tripsinogēnu, bet šajā procesā notiek arī neliela tripsinogēna aktivēšanās. Jebkurš faktors, kas izraisa intracelulārā kalcija līmeņa paaugstināšanos, veicina priekšlaicīgu tripsinogēna aktivēšanos. Ceruleīna inducēta pankreatīta intracelulārā kalcija līmenis ilgstoši un nozīmīgi paaugstinās atbildē uz taukskābēm un taukskābju esteriem, kas rodas etanola metabolisma rezultātā [112]. *In vitro* pētījumā intracelulārā kalcija koncentrācijas mazināšana reducēja katepsīna B daudzumu un tripsinogēna aktivēšanos [113].

Transkripcijas faktori, galvenokārt nukleārais faktors kappa B (NFκB), arī veicina acināro šūnu bojājumu. Dimerizējoties tas nokļūst šūnas kodolā un izraisa proiekaisuma citokīnu gēnu ekspresiju. Ceruleīna inducēta pankreatīta gadījumā NFκB paaugstina interleikīna 1β (IL-1β), interleikīna 6 (IL-6), Mob-1, monocītu hemotakses

proteīna-1 (MCP-1) un citu citokīnu gēnu ekspresiju. Eksperimentālā pankreatīta modeļos ir atklāta citokīnu tumora nekrozes faktors alfa (TNF- α), IL-6, IL-1 β , kā arī P un E selektīna, vaskulāro šūnu adhēzijas molekulas 1 (VCAM-1), intracelulārās adhēzijas molekulas 1 (ICAM-1), granulocītu-makrofāgu koloniju stimulējošā faktora (GM-CSF) gēnu ekspresija [114, 115].

Citokīnus un hemokīnus producē daudzas šūnas, to skaitā limfocīti, makrofāgi, acinārās un endotēlija šūnas. Citokīni ne tikai piesaista neitrofilus un citas iekaisīgās šūnas bojājuma perēklī, bet arī paši padziļina bojājumu. Neitrofilu piesaiste un ADz audu infiltrācija ir neatņemama pankreatīta iekaisuma daļa. Iekaisuma perēklī neitrofili tiek pakļauti aktivēto gremošanas proteāžu iedarbībai, kas izraisa neitrofilu degranulāciju ar leukocītu un citu serīna proteāžu – leukocītu elastāzes, katepsīna G un citu – izdalīšanos intracelulārajā un ekstracelulārajā telpā. Neitrofilu granulu elastāze un citas proteāzes veicina dažādu šūnu nāvi un līzi iekaisuma vietā, aktivējot NF κ B. Šīs reakcijas izraisa deģeneratīvas asinsvadu un audu pārmaiņas, kas ir raksturīgas daudziem iekaisuma tipiem. Neitrofilu degranulāciju novēro arī infekcijas gadījumā un tad, kad leukocītu serīna proteāzes veic mikroorganismu neitralizēšanu, seruma un bojāto audu olbaltumu sašķelšanu [116].

Ļoti svarīgi, ka neitrofili iekaisuma vietā producē arī reaktīvā skābekļa molekulas (angl. *reactive oxygen species*, ROS) un veicina oksidatīvo stresu, kas padziļina acināro šūnu bojājumu [117, 118]. Fizioloģiski ROS ir nepieciešamas, lai aktivētu imūno sistēmu un likvidētu audu bojājumus, piesaistot trombocītus un citus dzīšanas faktorus. ROS ir brīvie radikāļi, kas rodas NADPH oksidāzes, ksantīna oksidāzes un citohromu P450 darbības rezultātā. Interesanti, ka ROS producējošu NADPH oksidāzi neatrod veselās acinārās šūnās, bet šis enzīms lielā daudzumā producējas neitrofilos un ADz audzēju šūnās [119]. ROS ir ūdeņraža peroksīds, superoksīdi un hidroksīla joni. Šis mazās un agresīvās molekulas pankreatīta gadījumā izraisa olbaltumu oksidēšanos, lipīdu peroksidēšanos, NF κ B un mitogēna aktivētās proteīnkināzes aktivēšanos, paaugstina kalcija koncentrāciju acināro šūnu citoplazmā, bojā mitohondrijus un samazina ATF produkciju tajos [120]. Visi minētie procesi veicina šūnu apoptozi un var izprovocēt kancerogēnēzi. Brīvie radikāļi, to skaitā ROS, veicina iekaisumu, bet nav galvenie HP procesa veicinātāji; antioksidanti eksperimentālos pētījumos mazināja pankreatīta smagumu, bet nevarēja to izdziedēt [120]. Ir svarīgi, ka

oksidatīvais stress ar lipīdu peroksidēšanos aktivē ADz zvaigžņšūnas, kas izraisa pastiprinātu kolagēna sintēzi un fibrozi [14].

Acināro šūnu bojājumā piedalās arī ciklooksigenāze 2 (COX-2). Iekaisuma apstākļos citokīni un augšanas faktori inducē COX-2 produkciju makrofāgos, fibroblastos, gludās muskulatūras un endotēlija šūnās, sinoviocītos un citās šūnās. COX-2 jeb prostaglandīnu sintetāze, katalizē arahidonskābes pārvēršanos prostaglandīnā H_2 , no kā tālāk veidojas pārējie prostaglandīni, prostaciklīns un tromboksāns A_2 [121]. Ir četri prostaglandīnu tipi: prostaglandīns E_2 (PGE_2), prostaciklīns (PGI_2), prostaglandīns D_2 (PGD_2) un prostaglandīns $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$). Tiem ir parakrīns un autokrīns efekts uz endotēliju, trombocītiem, tuklajām un citām šūnām. Prostaglandīni ietekmē iekaisuma un imūnās atbildes reakcijas, reproduktīvās sistēmas un asins šūnu funkciju, bronhu, gremošanas trakta, urīnizvadceļu un asinsvadu gludās muskulatūras tonusu. Šīs bioloģiski aktīvās vielas piedalās arī organisma homeostāzes uzturēšanā. Prostaglandīni nelielā daudzumā producējas normālos audos, bet ļoti intensīvi – iekaisīgos audos, un to loma iekaisuma procesos ir ļoti liela. Visi prostaglandīni ietekmē iekaisumu, bet īpaši – PGE_2 . Tas piedalās visu klasisko iekaisuma pazīmju – tai skaitā apsārtuma, tūskas un sāpju – veidošanās procesos [122]. PGE_2 aktivē perifēriskos sensoros neironus, kā arī muguras un galvas smadzeņu centrus, tāpēc rodas sāpes. PGE_2 izraisa sīko asinvadu paplašināšanos un palielina to caurlaidību, kā rezultātā iekaisuma perēklī veidojas apsārtums un tūska. COX-2 pastiprināti producējas ADz audos arī HP vēlīnās stadijās, īpaši acinārās, vadu un saliņu šūnās [123], un šo COX-2 produkciju stimulē IL-1 β , trombocītu augšanas faktors (PDGF) un TGF- β . PGE_2 , kas rodas COX-2 veidošanās rezultātā, nomāc insulīna sekrēciju saliņu šūnās [124]. Tādējādi COX-2 HP gadījumā veicina gan eksokrīnās nepietiekamības, gan cukura diabēta attīstību.

Viens no jaudīgākajiem faktoriem HP attīstībā ir etanols. Tas ir toksisks acinārām šūnām, veicina lipīdu uzkrāšanos tajās un izraisa šūnu nekrozi. Etanols, mainot iekaisuma un imūnās atbildes reakcijas, iekaisumu pastiprina un padara hronisku. Etanola toksiskie efekti paredz oksidatīvos un neoksidatīvos mehānismus. Etanolam metabolizējoties līdz acetaldehīdam un acetātam, sāk darboties oksidatīvie mehānismi. Šis process pārsvarā notiek aknās, bet ADz zvaigžņšūnas ekspresē arī alkoholdehidrogenāzi (ADG), kas ir toksiska aizkuņģa dziedzerim. Acetaldehīds lielā daudzumā nokļūst ADz no aknām divējādi – hematogēni un ar žults refluku ADz vados. Pacienti ar HP žults satur lielu daudzumu tauku peroksidācijas produktu un

brīvo radikāļu. Alkohola lietošanas gadījumā pacientiem ar HP žults, nokļūstot ADz vados, bojā to epitēliju un var izraisīt akūtu pankreatītu oksidatīvā stresa dēļ. Pats etanols, īpaši acetaldehīds, stimulē gludās muskulatūras α -aktīna un kolagēna produkciju. Eksperimentos ar dzīvniekiem ADG inhibīcija mazina kolagēna produkciju, līdz ar to arī ADz parenhīmas fibrozi. Etanols HP gadījumā padara smagāku oksidatīvo stresu. Šis fakts tika apstiprināts pētījumā ar žurku šūnām, novērojot, ka E vitamīns mazina lipīdu peroksidēšanos un kolagēna sintēzi [14]. Ārpus oksidatīviem mehānismiem alternatīvais neoksidatīvais etanola metabolisma ceļš ar taukskābju etilesteru veidošanos izraisa toksiskos efektus ADz acinārajās šūnās. Taukskābju esteri, akumulējoties šūnās, hidrolizējas ar taukskābju atbrīvošanos, kas izraisa šūnu mitohondriju disfunkciju, ko novēro kardiomiocītos [125]. Taču pašlaik vēl nav pierādīts, ka taukskābju uzkrāšanās acinārajās šūnās veicina ADz parenhīmas fibrozi, un, iespējams, šīs pazīmes ir atgriezeniskas pēc etanola iedarbības atcelšanas. Šo esteru toksiskā iedarbība izpaužas arī ar proiekaisuma transkripcijas faktoru ekspresijas pastiprināšanos, intracelulārā kalcija līmeņa paaugstināšanos, mitohondriju funkcijas traucējumiem ar ATF sintēzes izsīkšanu un šūnu nāvi.

Etanols un tā metabolisma produkti, būdami toksiski, arī netieši pastiprina iekaisumu, piesaistot neitrofilus ADz parenhīmas bojājuma zonās ar minēto neitrofilu efektu – ROS produkciju, leukocītu elastāzes atbrīvošanos, priekšlaicīgu tripsīna aktivēšanos – pastiprināšanos [126]. Etanola ietekmē pankreatīta postakūtā fāzē bojājuma zonā ar fibrozi ilgstoši saglabājas liels skaits makrofāgu [127]. Ar etanolu pastiprināts iekaisums un imūnās atbildes reakciju pārmaiņas vēl vairāk veicina ADz parenhīmas nekrozi un fibrozi [128].

Etanols pārslēdz arī ADz parenhīmas šūnu nāves scenāriju no apoptozes ceļa uz nekrozi. ADz šūnu apoptozes gadījumā sākumā aktivējas jaudīga cisteīna kaspāžu sistēma (kaspāze-8, -9, -3, -6 un -8), kas nogalina šūnas. Apoptozes gadījumā notiek šūnas izmēra samazināšanās ar hromatīna sarukumu. Eksperimentos ar žurku šūnām konstatēts, ka etanols inhibē kaspāžu ekspresiju un pastiprina katepsīna B aktivitāti, kas liecina par to, ka pankreatīta gadījumā etanola ietekmē apoptoze nav vienīgais un galvenais ADz parenhīmas šūnu nāves scenārijs. Katepsīna B aktivitātes pastiprināšanās bez kaspāžu sistēmas aktivēšanās notiek šūnu nekrozes gadījumā, kas izpaužas ar šūnu un organelu tūsku, membrānu plīsumu, šūnu satura nokļūšanu ekstracelulārajā telpā un iekaisuma pastiprināšanos. Tieši nekrozes pakāpe pētījumos ar dzīvniekiem pozitīvi

korelē ar pankreatīna smagumu [129]. Zināšanas par ADz parenhīmas nāves mehānisma pārslēgšanos no apoptozes uz nekrozi var palīdzēt jaunu pankreatīta ārstēšanas metožu izstrādāšanā, mēģinot nomākt nekrozes un veicināt apoptozes ceļu.

Viens no būtiskākajiem akūta un HP patofizioloģijas mehānismiem, kas atspoguļo iekaisuma procesu, ir ADz zvaigžņšūnu aktivitātes pastiprināšanās [130]. Šo sarežģīto procesu inducē šūnu stresori, tādi kā etanols [131], acetaldehīds, TNF α , IL-1, IL-6, oksidatīvais stress, PDGF, transformējošais augšanas faktors β (TGF- β) un citi. Aktivēšanās procesā šīs šūnas, iegūstot miofibroblastu fenotipu [132], proliferē, migrē un producē gludās muskulatūras α -aktīnu, ekstracelulārā matricas proteīnus – kolagēnu I un III, fibronektīnu un laminīnu, kā arī citokīnus un hemokīnus. Viegla akūta pankreatīta rezultātā ADz parenhīmas bojājums nav liels un aktivēto zvaigžņšūnu daudzums arī nav būtisks. Šajā gadījumā aktivētās zvaigžņšūnas eliminējas caur apoptozi. Situācijā, kad akūta pankreatīta epizodes atkārtojas vai iekaisums ir smags, zvaigžņšūnu pastiprināta aktivēšanās persistē un iekaisums kļūst hronisks, kā rezultātā ADz parenhīmā akumulējas ekstracelulārā matricas proteīni, īpaši kolagēns I un III. Šī nepārtrauktā zvaigžņšūnu aktivēšanās ar fibrozes attīstību rodas tāpēc, ka acinārās, iekaisīgās un pašas zvaigžņšūnas turpina producēt daudzus citokīnus, tai skaitā TGF- β un PDGF, kuri sniedz autokrīno efektu. Tādā veidā zvaigžņšūnas paliek aktīvas arī situācijā, kad bojājuma faktora iedarbības vairs nav.

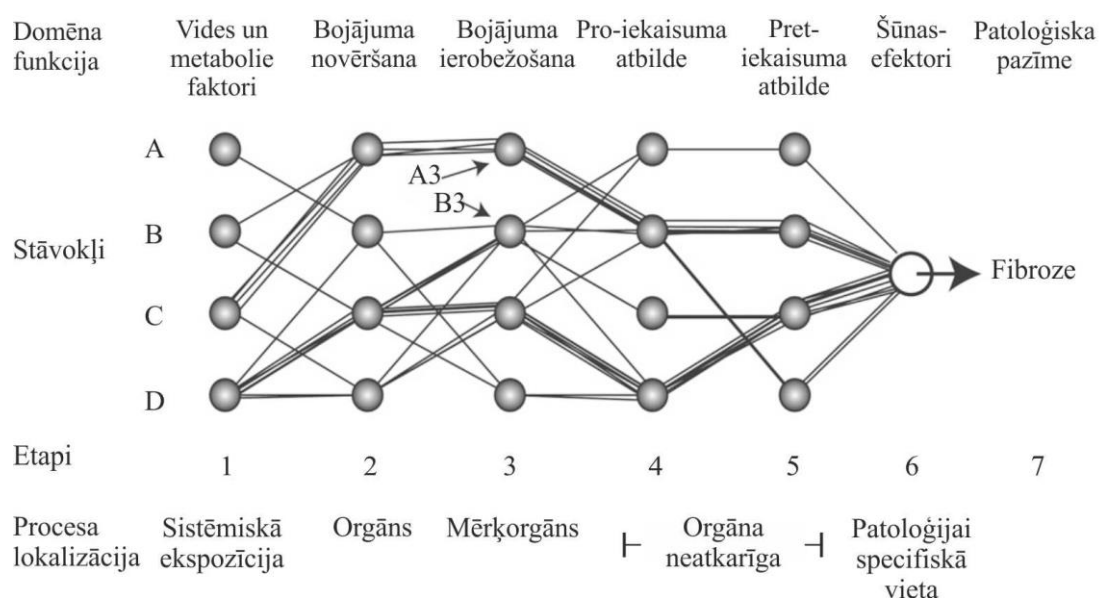
Ārpus minētajiem faktoriem renīna-angiotenzīna sistēma arī piedalās ADz parenhīmas fibroģenēzē, jo angiotenzīns II (AII) stimulē pankreatiskās zvaigžņšūnas. Pētījumos ar žurkām atklāts, ka AII receptoru blokators kandesartāns un angiotenzīnkonvertējošā enzīma (AKE) inhibitors lizinopriils mazina iekaisumu un fibrozi ADz audos [133, 134].

Viss iepriekš minētais liecina, ka šūnu un molekulu mijiedarbības mehānismi, kas HP gadījumā noved līdz ADz parenhīmas fibrozei, ir sarežģīti un daudzveidīgi. Fibrozes attīstības mehānismu pavada ADz parenhīmas zudums. Galvenie no šiem mehānismiem pastāv ne tikai HP, bet arī ADz vēža gadījumā.

Pēdējos gadu desmitos tiek runāts par dažādiem HP patoģenēzes modeļiem, un tas palīdz apvienot visus zināmos faktus par HP etioloģiskajiem un patofizioloģiskajiem mehānismiem. Jaunākie uzskati par HP ir tādi, ka slimības attīstībā ir daudzi etapi, kuros riska faktori un to darbības sekas mijiedarbojas. Kaut arī ne vienmēr HP modeļi precīzi izskaidro katra faktora lomu un nozīmi, tie sniedz priekšstatu par slimības

attīstības principiem un dinamiku. Ņemot vērā, ka HP riska faktoru un patofizioloģisko mehānismu ir daudz un tie ir individuāli, izstrādātie slimības attīstības modeļi palīdz efektīvas un precīzas ārstēšanas un profilakses metožu izvēlei.

Viens no HP attīstības modeļiem ir SAPE (angl. *sentinel acute pancreatitis event*) hipotēze [135]. Atbilstoši SAPE modelim, HP attīstībai ir nepieciešama īpaša akūta pankreatīta epizode, kas ir „trauksmes signāls”, kad ieslēdzas visi faktori, kas noved līdz HP ar ADz acināro šūnu bojājumu, makrofāgu iesaistīšanos un ADz zvaigžņšūnu aktivāciju. Acināro šūnu bojājumam ģenētisko faktoru, oksidatīvā stresa vai alkohola dēļ šajā gadījumā ir jābūt pietiekoši stipram, lai citokīni un hemokīni, ko izdala bojātās acinārās šūnas, varētu piesaistīt monocītus, kas turpmāk pārvēršas par makrofāgiem. Bojāto acināro šūnu citokīnu un hemokīnu ietekmes rezultātā makrofāgi ne tikai izdala TGF- β akūta iekaisuma nomākšanai, bet arī stimulē ADz zvaigžņšūnas, tam seko parenhīmas fibrozes attīstība un ADz eksokrīnās un endokrīnās funkcijas zudums. Tādējādi SAPE hipotēze atspoguļo loģisku procesu ķēdi, ko novēro HP gadījumā.



2.1. att. ADz fibrozes attīstības modelis (modificēts pēc Whitcomb un Barmada [135])

Pilnīgāko HP patoģenēzes modeli piedāvā Whitcomb un Barmada [135], un šis modelis ir balstīts uz SAPE hipotēzi un pankreatīta, kā arī citu sarežģītu slimību ģenētiskiem pētījumiem. Modeļa izstrādāšanas mērķis bija sistematizēt HP riska faktorus, veidojot slimības patoģenēzes ķēdes dažādos stāvokļos. Šis HP patoģenēzes modelis shematiski atspoguļo gēnu, molekulu, metabolisma ceļu, šūnu un orgānu

mijiedarbību HP attīstībā. Modeļa shēma apraksta 20 HP slimnieku individuālos riska faktorus un slimības attīstības „ceļus”, kas veicina HP (2.1. attēls).

Shēma satur 6 secīgus un savstarpēji saistītus slimības etapus jeb soļus. Pirmais etaps paredz vides un metabolo faktoru ietekmi, kas izraisa acināro šūnu stresu (piemēram, etanola iedarbība). Otrais etaps nozīmē ADz bojājuma novēršanas faktoru (piemēram, proteāzes aktivētā receptora 2, siltuma šoka olbaltumu, pankreātiskā sekretorā tripsīna inhibitora) darbību. Trešais etaps attiecas uz bojājuma mazināšanas mehānismu, kas ir specifisks aizkuņģa dziedzerim (SPINK1 gēna funkcija). Ceturtais etaps iesaista proiekaisuma reakcijas, kas nav atkarīgas no ADz (TNF α , IL-1, IL-6). Piektajā etapā slimības attīstības procesā iesaistās imūnās atbildes pretiekaisuma reakcijas, kas arī nav atkarīgas no ADz (TGF- β 1, IL-10). Sestais etaps paredz visu minēto procesu ietekmi uz efektoru šūnām (pārsvarā ADz zvaigžņšūnām), kuru funkcijas rezultātā rodas raksturīgas slimības izpausmes – ADz parenhīmas fibroze un eksokrīnā mazspēja.

Kā redzams 2.1. attēlā, daži stāvokļi (piemēram, A3) ir jutīgi pret vienu „ieejas signālu” un ietekmē vienu mērķprocesu, bet citi (piemēram, B4) ir jutīgi pret daudziem provocējošiem faktoriem un var ietekmēt vairākus sekojošos procesus. Ir svarīgi, ka atbilstoši šim modelim nevar nosaukt vienīgo faktoru, kas izraisa HP, bet šajā sistēmā ir daudz kopīgu patofizioloģisko posmu, kas nav atkarīgi no konkrētiem HP provocējošiem faktoriem.

Šis HP patoģenēzes modelis ir pārskatāms un lietderīgs, to var izmantot daudzu HP pētījumu rezultātu apvienošanā, jaunu pētījumu veikšanā, kuru mērķis ir izstrādāt efektīvu ārstēšanas shēmu agrīnās un pārējās slimības stadijās katram pacientam individuāli, kā arī slimības profilaksi.

2.4. Hroniska pankreatīta klīniskie simptomi un to patoģenēze

2.4.1. Vēdersāpes

Biežākais HP klīniskais simptoms ir vēdersāpes, no kurām cieš līdz 90–95% slimnieku [136]. Līdz 93% gadījumu vēdersāpes pacientiem ar HP ir hospitalizācijas iemesls [137]. Šis simptoms grūti padodas ārstēšanai, pazemina pacientu dzīves kvalitāti un bieži ir invaliditātes iemesls. Tipiskas HP sāpes ir trulas, jostveida, lokalizējas epigastrijā, mēdz iradiēt uz muguru un vēdera augšējiem kvadrantiem.

Klasiskās HP sāpes mazinās, ja pacients guļ uz sāniem, pievilcis ceļgalus pie vēdera, vai sēdus, saliecoties uz priekšu. Šīs sāpes provocē vai pastiprina maltīte, alkohola lietošana, pacienta poza guļus uz muguras.

HP gadījumā ir zināmi vismaz 3 abdominālo sāpju profili. Pirmkārt, tās mēdz būt periodiskas akūtas un intensīvas recidivējoša akūta pankreatīta epizodes laikā HP agrīnās stadijās acināro šūnu nekrozes dēļ. Otrkārt, sāpes mēdz pakāpeniski mazināties paralēli ar ADz eksokrīnās / endokrīnās mazspējas attīstību HP vēlīnās stadijās. Treškārt, sāpes mēdz būt ilgstošas vai pastāvīgas, kas ir raksturīgs pseidocistu, kopējā žultsvada obstrukcijas vai ADz vadu spiediena paaugstināšanās gadījumā, ja ir smaga slimības forma. Sāpju intensitāte un profils ir atkarīgs no HP etioloģijas.

Prospektīvo HP klīnisko pētījumu rezultātā ir izveidojusies nosacīta HP abdominālo sāpju profilu klasifikācija [138, 139], kas apraksta divus HP sāpju tipus.

A tips nozīmē īslaicīgu recidivējošu sāpju epizodes, kas ilgst dažas dienas ar ilgstošiem bezsāpju periodiem. Šīs sāpes relatīvi labi padodas konservatīvai terapijai un tām reti nepieciešama endoskopiska vai ķirurģiska ārstēšana. Šis abdominālo sāpju tips ir raksturīgs hereditāram un vēlīnam idiopātiskam hroniskam pankreatītam. Interesanti, ka, atbilstoši šo pētījumu datiem, sāpju A tipu konstatē 44% gadījumu, kaut arī hereditāra un idiopātiska HP biežums ir daudz mazāks. Acīmredzot citu HP etioloģisko variantu gadījumā A tipa sāpju profils arī nav rets.

B tips ir biežāks sāpju variants, kas nozīmē persitējošas vai ļoti biežas sāpes. B sāpju tipu konstatē līdz 60% gadījumu. Biežas sāpes nozīmē, ka tās vismaz dažu nedēļu laikā ilgst vismaz divas dienas nedēļā. Abdominālo sāpju B tips ir raksturīgs alkohola izraisītam un agrīnam idiopātiskām HP. Šī tipa sāpes pārsvarā ir saistītas ar tādu slimības komplikāciju attīstību kā pseidocistas un kopējā žultsvada stenoze.

Slimībai progresējot, vidēji 5–8 gadus pēc HP manifestācijas abdominālās sāpes var mazināties un izzust pavisam tā saucamās „ADz izdegšanas” rezultātā. Šajā gadījumā ir liels ADz parenhīmas zudums, bieži veidojas ADz kalcināti un attīstās eksokrīnā / endokrīnā mazspēja. Atbilstoši klīnisko pētījumu rezultātiem, abdominālās sāpes alkohola izraisīta HP gadījumā 77% pacientu izzūd apmēram 14 gadu laikā, agrīna idiopātiska HP gadījumā – 67% pacientu 27 gadu laikā un vēlīna idiopātiska HP gadījumā – 64% pacientu 13 gadu laikā [1]. HP sāpju avots mēdz būt pats ADz vai blakusorgāni. Pankreatisko sāpju iemesli var būt dažādi. Šīs sāpes bieži saista ar ADz

vadu spiediena paaugstināšanos, ko pētnieki centušies pierādīt daudzos pētījumos, taču pētījumu rezultāti ir pretrunīgi.

ADz eksokrīno sekrēciju nodrošina pankreatiskās acinārās un vadu šūnas. Galvenais ADz acināro šūnu sekrēcijas stimulators ir holecistokinīns (HCK). Atbildē uz vagālo stimulāciju, divpadsmitpirkstu zarnas acidifikāciju, glikozes hipertonskā šķīduma un barības vielu nokļūšanu divpadsmitpirkstu zarnā vai divpadsmitpirkstu zarnas sienīgas izstiepšanos tās gļotādas enterohromafīnās šūnas izdala serotonīnu. Serotonīns ietekmē sensoros neironus divpadsmitpirkstu zarnas zemgļotādas pinumā, tālāk signāls iet holīnerģiskos neironos un divpadsmitpirkstu zarnas epitēlija šūnās, kas izdala HCK-atbrīvojošo peptīdu (HCK-AP). HCK-AP ir parakrīns faktors, kas stimulē HCK produkciju tievo zarnu gļotādas I-šūnās. HCK atbrīvojas asiņu cirkulācijā un sasniedz acinārās šūnas. HCK ietekmē acinārās šūnas izdala virkni enzīmu un to prekursoru: tripsinogēnu, himotripsinogēnu, prokarboksipeptidāzes, alfa-amilāzi, lipāzi, kolipāzi, kolagenāzi, elastāzi, fosfolipāzi A un citus, kā arī pH neitrālu NaCl saturošu šķīdumu. Fizioloģiski tripsīna prekursors tripsinogēns aktivējas tievajās zarnās enteropeptidāžu ietekmē. Būdam aktivēts, tripsīns tālāk aktivē tripsinogēnu un citu hormonu prekursorus. Acināro šūnu sekrēts izdalās ADz sīkajos vados, kur samaisās ar to šūnu sekrētu. Galvenais ADz vadu šūnu sekrēcijas stimulators ir sekretīns (S), tā ietekmē vadu šūnas producē bikarbonātus un ūdeni. HCK arī sekmē ADz vadu šūnu sekrēciju. Miera stāvoklī ADz enzīmu un bikarbonātu sekrēcija ir neliela (mazāk kā 2% no maksimuma) [140]. Atbildē uz maltīti HCK un S izraisa ADz acināro un vadu šūnu sekrēcijas pastiprināšanos. Vagālā stimulācija arī dod savu ieguldījumu, pastiprinot ADz eksokrīno sekrēciju caur acetilholīna stimulāciju. Fizioloģiski HCK līmenis tukšā dūšā asinīs ir diezgan zems, bet paaugstinās 8 reizes 10–30 minūšu laikā pēc proteīniem un taukiem bagātas maltītes [141]. Turpmāk HCK līmenis asinīs pakāpeniski mazinās apmēram 3 stundu laikā, pateicoties HCK-AP hidrolīzei aktivētā tripsīna ietekmē. Aktīvais tripsīns divpadsmitpirkstu zarnas lūmenā hidrolizē arī maltītes proteīnus, tādējādi netieši mazinot HCK-AP atbrīvošanos. Aktīvā tripsīna spēja, atrodoties divpadsmitpirkstu zarnā, inhibēt HCK un ADz gremošanas enzīmu produkciju atspoguļo atgriezeniskās saites principu ADz eksokrīnās funkcijas regulācijā. Atbilstoši šim principam ADz gremošanas enzīmu produkcija ir atkarīga no divpadsmitpirkstu zarnā izdalīto enzīmu aktivitātes un daudzuma. Šis atgriezeniskās saites princips ir nodemonstrēts daudzos dzīvnieku pētījumos [141]. Sākot no pagājušā gadsimta 70.

gadiem, ir veikts ļoti daudz pētījumu, kuru mērķis ir pierādīt atgriezeniskās saites principa pastāvēšanu ADz eksokrīnās sekrēcijas regulācijā. Daļa no šo pētījumu rezultātiem noraida šī principa esamību cilvēkiem, bet otrā daļa – apstiprina.

Argumenti pret atgriezeniskās saites principu ADz eksokrīnās sekrēcijas regulācijā ir iegūti galvenokārt pētījumos ar veselīgiem voluntieriem. Piemēram, divos pētījumos intraduodenālā tripsīna aktivitātes inhibīcija ar aprotinīnu nestimulēja pankreātisko enzīmu sekrēciju [142, 143]. Jāatzīmē, ka šie secinājumi attiecas tikai uz akūtu aprotinīna efektu – 6 stundu laikā pēc aprotinīna ievadīšanas. Vēl vienā pētījumā ar veselīgiem voluntieriem cits tripsīna inhibitors kamostats arī nespēja paaugstināt cirkulējošā HCK līmeni [144], kas arī noraida ADz enzīmu sekrēcijas, intraduodenālā tripsīna un seruma HCK līmeņa savstarpējo sakarību. Šajā pētījumā autori secināja, ka minētais rezultāts, iespējams, radās tādēļ, ka bija nepilna tripsīna inhibīcija ar kamostatu un, iespējams, HCK nav ekskluzīvais šīs atgriezeniskās saites faktors.

Citā nozīmīgā pētījumā ar veselīgiem voluntieriem gremošanas enzīmu šķīduma ievadīšana *jejenum* lūmenā nespēja pazemināt HCK līmeni, bet pat nedaudz paaugstināja to [145], kā rezultātā autori secināja, ka intraduodenālie gremošanas enzīmi nespēj nomākt ADz eksokrīno sekrēciju. Gremošanas enzīmus šiem cilvēkiem ievadīja gan bez uztura, gan ar uzturu. Šī pētījuma secinājums izraisa kritiku, jo ir zināms, ka miera stāvoklī (tukšā dūšā) HCK līmenis ir zems un atgriezeniskās saites princips šajā gadījumā nedarbojas. Ievadot enzīmus intrajejunāli bez vienlaicīgas barības ieņemšanas, voluntieris bija tukšā dūšā, kā rezultātā minētais secinājums arī var būt kļūdains. Otrs minētā pētījuma secinājums – cilvēkiem gremošanas enzīmu pievienošana maltītei neizraisa HCK līmeņa pazemināšanos pēc 30, 45 un 60 minūtēm, salīdzinot ar tiem cilvēkiem, kas nesaņēma enzīmus. Šis secinājums arī izraisa šaubas, jo voluntieri saņēma 6 kapsulas pancitrāta vienā maltītē. Ir zināms, ka viena pancitrāta kapsula satur 1000 V proteāžu, tādējādi ievadītā preparāta deva pārsniedza rekomendējamo 6 reizes. Tas nozīmē, ka katrā ēdienreizē voluntieri dabūja pārāk daudz enzīmu, kas, būdami proteīni, varēja mākslīgi stimulēt ADz eksokrīno sekrēciju, ko pavadīja augstāks HCK līmenis. Tādējādi, neskatoties uz to, ka dažu pētījumu rezultāti noraida intraduodenālā tripsīna spēju inhibēt ADz enzīmu sekrēciju, šo pētījumu rezultāti var neatspoguļot realitāti.

Daudzi citi pētījumi ADz eksokrīnās sekrēcijas regulācijā demonstrēja atgriezeniskās saites principu. Piemēram, pankreātiskās fenilalanīnstimulētās sekrēcijas

inhibīciju demonstrēja, ievadot aktīvo tripsīnu divpadsmitpirkstu zarnā [141]. Turklāt pacientiem ar HP tikai proteāzes inhibēja pankreātisko sekrēciju, bet lipāze un amilāze – nē [146]. Citos pētījumos pacientiem ar HP perorāla ADz gremošanas enzīmu lietošana lielā devā būtiski mazināja bazālu un stimulētu ADz eksokrīno sekrēciju [147], kas mēdz izraisīt spiediena mazināšanos ADz vados un abdominālo sāpju mazināšanos. Pacientiem ar HP un steatoreju perorāla ADz gremošanas enzīmu lietošana vienu mēnesi un ilgāk būtiski mazināja HCK līmeni, turklāt šis efekts saglabājās vēl vismaz 3 dienas pēc enzīmu substitūcijas atcelšanas [148]. Tādējādi ADz eksokrīnās sekrēcijas mehānisms un tripsīna loma tajā pašlaik līdz galam nav skaidra. Vēl vairāk, ir novērojumi, ka, neskatoties uz to, ka paaugstināts spiediens ADz parenhīmā korelēja ar ADz vadu struktūras pārmaiņām, tas nekorelēja ar abdominālo sāpju intensitāti [149]. Šis fakts liek domāt, ka pastāv citi HP abdominālo sāpju iemesli, kas nav saistīti ar spiediena paaugstināšanos ADz vados.

Vēdersāpes HP pacientiem var būt saistītas ar iekaisumu. Iekaisuma procesā inducējas COX-2 sintēze makrofāgos, fibroblastos, gludās muskulatūras šūnās, endotēlijā un citās šūnās. COX-2 katalizē arahidonskābes konversiju prostaglandīnā H₂, kas ir citu prostaglandīnu, prostaciklīna un tromboksāna A₂ prekursors. Prostaglandīni ir iekaisuma mediatori, kas uzkrājas iekaisuma vietā, izraisa visas klasiskās iekaisuma pazīmes – paplašina asinsvadus un veicina audu apsārtumu, pastiprina sīko asinsvadu sienīgu caurlaidību un veicina tūsku, kā arī siltuma sajūtu un sāpes iekaisuma perēklī. Prostaglandīni pastiprina nociceptoru jutību pret sāpju mediatoriem, piemēram, pret bradikinīnu. Prostaglandīni arī pastiprina hipotalāma termoregulācijas centru jutību pret endogēniem pirogēniem, pārsvarā pret IL-1.

Iekaisīga ADz parenhīmas tūska un paaugstināts spiediens vados un parenhīmā arī sekmē vēdersāpes. Pētījumā ar dzīvniekiem paaugstināts ADz parenhīmas interstīcija spiediens korelēja ar asiņu plūsmas palēnināšanos skartajos audos, turklāt asiņu plūsma paātrinājās pēc ADz incīzijas [150]. Tādējādi ADz išēmija pacientiem ar HP var veicināt abdominālas sāpes.

Abdominālo sāpju rašanos HP slimniekiem var daļēji izskaidrot ar išēmijas ietekmi arī tādu HP komplikāciju gadījumā, kā pseidocistas, kopējā žultsvada obstrukcija un divpadsmitpirkstu zarnas stenoze. Šajā situācijā sāpes rodas vai pastiprinās pēc ēšanas, iespējams, nervu kompresijas un išēmijas rezultātā. Pseudocistu gadījumā abdominālās sāpes izskaidro arī ar apkārtējo audu un nervu kompresiju un

išēmiju. Pētījumos pseidocistu izmēru samazināšanās korelēja ar sāpju intensitātes mazināšanos.

HP izraisa arī ADz nervu struktūras izmaiņas iekaisuma rezultātā. Histoloģiski izmeklējot ADz audus, atrod daudz iekaisīgo šūnu, kas infitrē zonas apkārt nervu šķiedrām, perineirija bojājumu un leukocītu invāziju tajā [151]. Izmeklējot ADz audus ar imunoloģisko iezīmēšanu, atrod lielu daudzumu kalcitonīna gēna peptīda (CGRP) un P substances, kas ir neirotransmiteri. P substanci izdala ADz sensorie nervi, un HP gadījumā P substance stimulē IL-8 produkciju makrofāgos. IL-8 tieši stimulē postganglionāros simpātiskos neironus, tādā veidā izraisot sāpes. IL-8 ir viens no faktoriem, kas uztur HP iekaisumu un sekmē ADz parenhīmas bojājumu [152]. ADz parenhīmas iekaisums asociējas arī ar nervu bojājumu un sekojošu augšanas faktoru ekspresijas pastiprināšanos. Nervu augšanas faktora NGF ekspresija korelē ar HP vēdersāpju intensitāti. NGF darbojas kā citokīns, stimulējot imūno šūnu funkciju un aktivējot sensoro un simpātisko nervu receptorus iekaisuma perēklī. Ar HP abdominālo sāpju intensitāti korelē arī tāda nervu augšanas faktora kā GAP-43 (proteīns, kas asociējas ar ADz augšanu) ekspresija. HP gadījumā iekaisums bojā nervu šķiedras, un rodas neiropātiskas sāpes, kas grūti padodas ārstēšanai.

Vēdersāpes HP slimniekiem var rasties arī eksokrīnās mazspējas dēļ, kad gremošanas trakta baktērijas metabolizē nesagremotās barības sastāvdaļas – izdalās gāzes un izstiepj zarnu sienas, kas izraisa sāpes. Osmotisku caureju, kas rodas malabsorbcijas rezultātā, arī var pavadīt vēdersāpes.

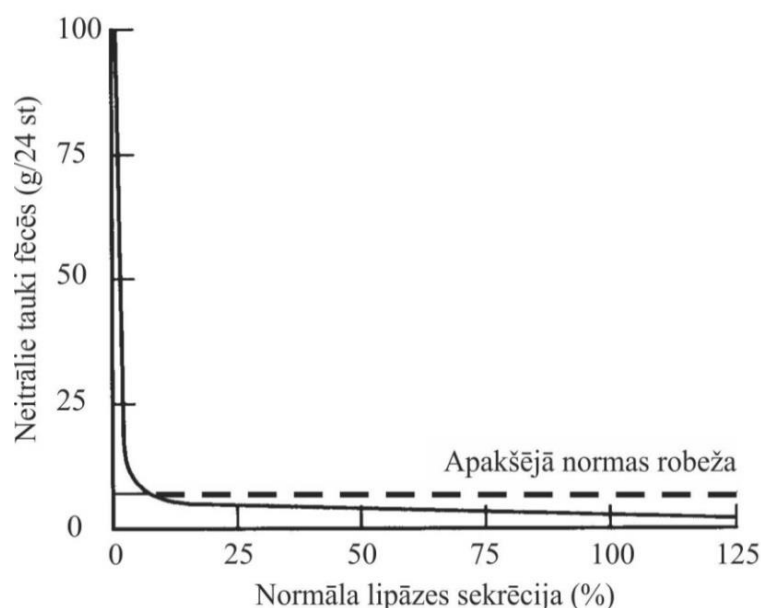
Tādējādi HP vēdersāpju iemeslu var būt daudz, turklāt sāpju mehānismi bieži līdz galam nav skaidri. Šķiet, ka pašlaik dominējošie HP abdominālo sāpju iemesli tomēr ir iekaisums, spiediena paaugstināšanās ADz vados, malabsorbcija un iekaisīgs nervu bojājums.

2.4.2. Malabsorbcija un ķermeņa masas zudums

Pacientiem ar HP svars bieži ir zemāks par normālu. Ir zināmi vismaz divi zema svara iemesli HP gadījumā: barības vielu malabsorbcija eksokrīnās mazspējas dēļ un postprandiālas abdominālās sāpes, kas liek pacientam izvairīties no ēšanas vai mazināt maltītes apjomu. Svara zudums pastiprinās arī slimības paasinājumu periodos, kad rodas slikta dūša, vemšana un samazinās apetīte.

ADz eksokrīnās sekrēcijas rezerves ir lielas, un eksokrīnā mazspēja bieži attīstās tikai HP vēlīnās stadijās ADz parenhīmas atrofijas un fibrozes rezultātā. ADz eksokrīnā mazspēja attīstās, ja gremošanas enzīmu produkcija mazinās par vairāk nekā 90% no normas (2.2. attēls).

ADz eksokrīnā mazspēja nozīmē, ka samazinās gremošanas enzīmu sekrēcija divpadsmitpirkstu zarnā un tās pakāpe variē no vieglas līdz smagai. Tieši smaga eksokrīnā mazspēja izraisa malabsorbciju, malnutrīciju un ķermeņa masas zudumu. Ja ir enzīmu deficīts, gremošanas trakta baktērijas fermentē barības komponentus, tādēļ pastiprinās zarnu gāzes produkcija un attīstās flatulence. Caureja arī ir raksturīga eksokrīnās mazspējas pazīme. Fēču apjoms šajā gadījumā var būt palielināts, bet fēces parasti ir noformētas. Fēču masas var saturēt tauku piejaukumu, kas nozīmē steatoreju, tauku absorbcijas traucējumus pankreātiskās lipāzes deficīta dēļ. Alkohola izraisīta HP gadījumā steatoreja attīstās vidēji 13 gadu laikā, agrīna idiopātiska HP gadījumā – vidēji 26 gadu laikā un vēlīna idiopātiska HP gadījumā – vidēji 17 gadus pēc slimības manifestācijas. Viegla un vidēji smaga steatoreja var neietekmēt svaru.



2.2. att. Steatorejas pakāpes atkarībā no ADz lipāzes sekrēcijas [153]

Tauku malabsorbcija HP slimniekiem attīstās agrīnāk un ātrāk, salīdzinot ar pārējo barības vielu malabsorbciju dažādu iemeslu dēļ. Pirmkārt, tauku absorbcija pārsvarā ir atkarīga no pankreātiskās lipāzes, jo kuņģa lipāzes nespēj pilnīgi kompensēt pankreātiskās lipāzes deficītu. Otrkārt, azotoreja parasti attīstās daudz vēlāk un bieži

nav smaga, tāpēc pankreatisko proteāžu deficītu var kompensēt kuņģa un intestinālās proteāzes. Hipoproteinēmiju pacientiem ar HP konstatē retāk nekā steatoreju. Treškārt, ogļhidrātu sašķelšanās sākas mutes dobumā siekalu alfa amilāzes ietekmē. Siekalu alfa amilāze, tāpat kā pankreatiskā alfa amilāze, sašķel polisaharīdus līdz dekstrīniem un disaharīdiem, kuri praktiski nevar uzsūkties. Šīs vielas hidrolizējas līdz monosaharīdiem ar intestinālo disaharidāžu palīdzību un tādā veidā uzsūcas. Monosaharīdu uzsūkšanās sākas jau mutes dobumā. Tāpēc ogļhidrātu malabsorbciju novēro reti, parasti citu slimību gadījumā, piemēram, ja ir disaharidāžu deficīts. Ceturtkārt, eksokrīnās mazspējas gadījumā mazinās arī ADz bikarbonātu produkcija, kā rezultātā divpadsmitpirkstu zarnas pH mazinās. Ja divpadsmitpirkstu zarnas pH ir zemāks par 4,0, lipāze denaturējas. Šajā gadījumā notiek arī žultsskābju precipitācija, kā rezultātā žultsskābju spēja veidot lipīdu un taukskābju micellas mazinās, un tas traucē lipīdu un taukskābju uzsūkšanos tievajās zarnās.

2.4.3. Pankreatogēns cukura diabēts

ADz endokrīnā mazspēja attīstās līdz 45% HP slimnieku. Cukura diabēta diagnozi HP slimniekiem parasti apstiprina savlaicīgi, jo tā ir vēlīna HP izpausme [154]. Taču glikozes tolerances traucējumi bieži attīstās HP agrīnās stadijās. Endokrīnā mazspēja attīstās vēlāk, salīdzinot ar eksokrīno mazspēju, jo saliņu šūnas ir atdalītas no acinārām un vadu šūnām un fibroze attīstās sākotnēji ADz glandulāros elementos. Kad ADz glandulāro elementu fibroze ir attīstījusies, saliņu šūnu mikrocirkulācija pasliktinās. HP slimniekiem agrīns kalcificējošs pankreatīts un distāla pankreatektomija ir cukura diabēta neatkarīgie riska faktori. Cukura diabēta biežums šiem pacientiem pieaug, slimībai progresējot. Glikozes tolerances traucējumus un cukura diabētu biežāk konstatē slimības alkohola etioloģijas gadījumā [136]. Pankreatogēnam cukura diabētam ir raksturīgs β šūnu zudums un insulīna deficīts. HP izraisīts cukura diabēts atšķiras no 1. tipa cukura diabēta ar to, ka ADz parenhīma zaudē ne tikai β šūnas, bet diezgan agrīni iet bojā arī α un δ šūnas, kā rezultātā rodas glikagona un somatostatīna deficīts. Šo kontrinsulāro hormonu sekrēcijas zudums sekmē nestabilu cukura diabēta gaitu ar smagas hipoglikēmijas epizodēm. Eksokrīnās mazspējas korekcija ar pankreatīniem var pasliktināt insulinējamā cukura diabēta metabolo kompensāciju, tāpēc rodas nepieciešamība pēc lielākām insulīna devām, kas savukārt var sekmēt

akūtas hipoglikēmijas epizodes. Etanola lietošana padara cukura diabēta gaitu labīlāku, īpaši tiem pacientiem, kuri saņem insulīna terapiju. Tādas cukura diabēta komplikācijas kā ketoacidoze, diabētiska retinopātija [155] un makroangiopātija HP slimniekiem ir relatīvi retas, bet alkohola izraisīta HP gadījumā bieži novēro diabētisku distālu polineuropātiju. Pacientiem ar HP cukura diabēta attīstība paaugstina mirstību, un tās iemesli parasti ir mikroangiopātijas un akūta hipoglikēmija [154].

2.5. Laboratoriskās un radioloģiskās metodes hroniska pankreatīta diagnostikā

HP ir iespējams apstiprināt, izmantojot anamnēzes datus par raksturīgām pacienta sūdzībām un slimības klīnisko gaitu, kā arī laboratorisko un radioloģisko izmeklējumu datus. Neskatoties uz virkni diagnostisko metožu, ko lieto HP diagnostikā, ļoti bieži slimību ir grūti apstiprināt. HP diagnozes precizitāte ir atkarīga no slimības stadijas un ilguma. Agrīnās HP stadijās visas diagnostiskās metodes var būt maz informatīvas, savukārt vēlīnās stadijās gandrīz visi testi ir pozitīvi. Precīzākā HP apstiprināšanas metode ir histoloģiskā izmeklēšana, bet šo metodi lieto reti.

2.5.1. Laboratoriskie izmeklējumi hroniska pankreatīta diagnostikā

HP apstiprināšanai lieto rutīnos un speciālos laboratoriskos testus. Rutīni izmeklējot, nosaka klīniskās asins ainas un asins bioķīmiskos rādītājus. Slimības paasinājumu periodos nosaka iekaisuma marķierus – leikocītu skaitu asinīs, eritrocītu grimšanas ātrumu (EGĀ), c-reaktīvo olbaltumu (CRO). Anēmija ir bieža HP pazīme vairāku iemeslu dēļ. Pirmkārt, anēmija var būt iekaisuma pazīme. Ir zināms, ka hepsidīns ir universāls humorālais dzelzs metabolisma regulators [156]. Akūta un hroniska iekaisuma gadījumā pastiprinās hepsidīna ekspresija aknās iekaisuma citokīnu, īpaši IL-6, ietekmē [157]. Hepsidīns nomāc dzelzs uzsūkšanos zarnās un dzelzs atbrīvošanos no makrofāgiem. Hepsidīns ir atbildīgs par iekaisuma anēmijas un hronisko slimību anēmijas attīstību. Ņemot vērā, ka HP ir hroniska iekaisīga slimība, iespējams, hepsidīnam šajā gadījumā ir liela nozīme anēmijas attīstībā. Otrkārt, anēmija HP slimniekiem var rasties arī gastrointestinālās asiņošanas un malabsorbcijas dēļ.

HP slimnieki bieži lieto etanolu, un transamināžu pārbaude ir rutīna procedūra, kas var apstiprināt aknu bojājumu. Seruma sārmaino fosfatāzi nosakaolestāzes apstiprināšanai, kas mēdz būt kopējā žultsvada kompresijas gadījumā ADz parenhīmas fibrozes vai tūskas dēļ. Kreatinīns ir labi zināms akūta pankreatīta prognostiskais rādītājs un ADz audu nekrozes marķieris [158]. Lai diagnosticētu nekrozi, kreatinīnu nosaka recidivējoša akūta pankreatīta gadījumā, kas mēdz būt HP gaitas variants. HP paasinājuma periodā var konstatēt hipokalciēmiju, bet tās attīstības mehānisms ir sarežģīts. ADz nekrozes gadījumā kalcijs ir nepieciešams taukaudu saponifikācijas reakcijai. Turklāt HP slimniekiem var būt paaugstināts gastrīna līmenis [159], kas var stimulēt kalcitonīna produkciju un pastiprinātu kalcija ekskreciju ar urīnu. HP gadījumā hiperkalciēmija var būt slimības etioloģiskais faktors.

Seruma enzīmi. Asimptomātisku hiperenzimēmiju sastop cilvēkiem bez HP, turklāt 50–90% gadījumu izteiktus ADz morfoloģijas traucējumus neatrod [160]. Daļai no šiem cilvēkiem atrod *pancreas divisum*, sīkas ADz cistas un reti – sekundāru ADz vadu paplašināšanos. HP slimniekiem gremošanas enzīmu līmenis serumā ne vienmēr mainās. Tas mēdz būt normāls vieglas un mērenas slimības pakāpes gadījumā, paaugstināts slimības paasinājuma periodos vai pazemināts vēlīnās stadijās. Gremošanas enzīmu līmenis serumā nav drošs HP rādītājs arī tā izmaiņu nespecifiskuma dēļ: ADz vēža, cukura diabēta, zarnu iekaisīgo slimību un citu slimību gadījumā tas mēdz būt patoloģisks.

ADz eksokrīnās sekrēcijas noteikšana. ADz eksokrīno funkciju var novērtēt ar dažādām metodēm, un katrai no tām ir savas priekšrocības un trūkumi. Lai noteiktu ADz eksokrīno funkciju, ir iespējams lietot tiešas un netiešas metodes.

Tiešajās metodēs izmanto ADz eksokrīnās sekrēcijas stimulāciju. Divos tiešajos testos – vēsturiskajā Lunda testā un sekretīna-holecistokinīna (S-HCK) testā – lieto ADz eksokrīnās sekrēcijas stimulāciju. Lunda tests paredzēja standarta maltīti ar sekojošu tievo zarnu proksimālās daļas satura evakuāciju caur nazogastrālo zondi un analīzi. Lunda tests ir fizioloģisks, bet ne tik informatīvs, jo nedod iespēju izvērtēt bikarbonātu sekrēciju un prasa veselu tievo zarnu gļotādas stāvokli. Pašlaik Lunda testu vairs neizmanto. ADz eksokrīnās sekrēcijas stimulācijai izmanto arī tās sekretagogus – HCK un sekretīnu. S-HCK testa jutīgums visās HP stadijās ir augsts – līdz 90%, bet tests ir dārgs un darbietilpīgs. Šo testu priekšrocības – augsts jutīgums visās HP stadijās [161], iespēja apstiprināt pankreatiskas izcelsmes malabsorbciju un augsta šo testu rezultātu

korelācija ar ADz struktūras izmaiņu pakāpi. Tiešo testu trūkumi – tie ir dārgi un darbietilpīgi, prasa gastroduodenālo zondēšanu ar divām zondēm, kā arī ir nepieciešamība pēc rezultātu standartizācijas. Turklāt ADz sekrēcijas stimulācija var izprovocēt abdominālās sāpes un HP paasinājumu.

Modernākie ADz eksokrīnās funkcijas testi ir EUS S tests un S stimulētā magnētiskās rezonanses holangiopankreatogrāfija (MRHP). Pirmā testa problēmas – bez duodenālās perfūzijas marķieru lietošanas korekta funkcijas izvērtēšana nav iespējama. Turklāt testa specifiskums ir zems neatkarīgi no ADz sekrēta ievākšanas laika [162]. S stimulētā MRHP ir neinvazīva netieša eksokrīnās funkcijas izvērtēšanas metode. Šīs metodes pēdējai versijai (angl. *diffusion-weighted MRI*) precizitātē ir daži ierobežojumi. Normas gadījumā S stimulācija MRHP laikā izraisa agrīnu difūzijas koeficienta maksimumu. Pacientiem, kas lieto alkoholu, šis maksimums aizkavējas. Ņemot vērā, ka daudzi HP slimnieki lieto alkoholu, rodas jautājums par šī testa precizitāti HP gadījumā.

Tiešiem ADz eksokrīnās sekrēcijas testiem ir ierobežota nozīme klīniskajā praksē. Pirmkārt, tiem ir sekundāra loma HP diagnostikā, jo pārliecinošu HP vizuālo pazīmju gadījumā tie nav nepieciešami. Otrkārt, ADz eksokrīnā sekrēcija samazinās pirms HP morfoloģisko pazīmju attīstīšanās. Taču, neskatoties uz augstu šo testu jutību visās HP stadijās, tie nav augsti specifiski hroniskam pankreatītam. Daļējo gremošanas enzīmu un bikarbonātu sekrēcijas samazināšanos var novērot arī cukura diabēta, celiakijas, cistiskās fibrozes, aknu cirozes un citu slimību gadījumā. Treškārt, šie testi ir dārgi [154] un nav plaši pieejami – tos veic tikai pasaules lielākajos specializētajos centros. Ceturtkārt, daudzos klīniskos pētījumos ir pierādīta ADz eksokrīnās funkcijas testu rezultātu korelācija ar radioloģisko izmeklējumu rezultātiem, tai skaitā ar ADz endoskopiskās ultrasonoskopijas (EUS) rezultātiem. Tādas HP EUS pazīmes kā kalcināti, *ductus pancreaticus* dilatācija, nelīdzenās kontūras un redzami vada sekundārie zari precīzi korelē ar intraduodenālo lipāzes un bikarbonātu koncentrāciju S-HCK testa laikā.

Netiešos ADz eksokrīnās funkcijas testos nosaka dažu vielu absorbciju gremošanas enzīmu ietekmē vai pašus enzīmus. Šie testi ir tehniski vieglāki, bet daudzu šo testu jutība un specifiskums HP gadījumā nav apmierinošs. Eksokrīnā mazspēja HP slimniekiem attīstās vēlīni, un slimības agrīnās stadijās netiešo ADz eksokrīnās funkcijas izmeklējumu rezultāti biežāk ir normas robežās. Tādējādi netiešie testi ir lietderīgi tikai smagas ADz eksokrīnās mazspējas apstiprināšanai.

Paraaminobenzoiskābes (angl. PABA, *paraamonobenzoic acid*) tests paredz benzoil-tirozil-paraaminobenzoiskābes sašķelšanās pakāpes noteikšanu tievajās zarnās ar paraaminobenzoiskābes veidošanos, kas tālāk ekskretējas ar urīnu. PABA testa jutība viegla un mērenas HP smaguma pakāpes gadījumā nav liela – ne vairāk kā 50%, savukārt smaga HP gadījumā – gandrīz 100%. Pankreolaurila un elpošanas testi ir jutīgi, bet nav augsti specifiski hroniskam pankreatītam, jo citas slimības var būtiski ietekmēt rezultātus [154].

Enzīmu noteikšana fēcēs ir ērta citu netiešo testu alternatīva. Parasti nosaka fēču elastāzi 1 (FE-1) un fēču himotripsīnu. FE-1 ir ADz sulas proteāze, tās koncentrācija ir 6%. Ir zināmas vismaz trīs šīs proteāzes izoformas: -1, -2 un -3. Formāli šis cilvēka enzīma nosaukums nav korekts, jo cilvēku ADz sekretē tikai -2 un -3 izoforma, bet -1 izoformu sekretē tikai cūku ADz. FE-1 nosaka ar ELISA metodi, izmantojot monoklonālās vai poliklonālās antivielas. Analīzei ir nepieciešami tikai 100 mg vienas fēču porcijas. FE-1 ir ķīmiski stabils enzīms, kas gastrointestinālās pasāžas laikā neizmainās. Tests nav dārgs, nav invazīvs, ir ērts pacientam, neprasa fermentu substitūcijas terapijas pārtraukšanu. Ir ziņojumi, ka mērenas un smagas eksokrīnās mazspējas gadījumā šī testa jutīgums un specifiskums ir tuvs pankreolaurila testam [163]. FE-1 līmeņa noteikšana palīdz apstiprināt pankreatiskās izcelsmes steatoreju. Šo testu nerekomendē lietot HP diagnozes apstiprināšanai viegla ADz eksokrīnās mazspējas gadījumā zemā specifiskuma un jutības dēļ, jo enzīma līmenis var būt pazemināts, ja ir tievo zarnu slimības, cukura diabēts, caureja, celiakija, cistiskā fibroze, kā arī gados vecākiem cilvēkiem. Verificētas HP diagnozes gadījumā rādītāju var lietot ADz eksokrīnās funkcijas monitorēšanai. Klīniskajā praksē FE-1 līmeni nosaka, lai lemtu jautājumu par ADz fermentu substitūcijas terapijas uzsākšanu. Daudzos pētījumos FE-1 līmenis ir izmantots kā ADz eksokrīnās funkcijas rādītājs: veicot endoskopisko sfinkterotomiju Fātera papillas stenozes gadījumā, ārstējot autoimūnas dabas HP ar glikokortikoidiem [164] un ārstējot HP abdominālās sāpes un eksokrīno mazspēju ar pankreatīniem un citiem medikamentiem [165].

Atbilstoši firmas *Bioserv* ELISA metodei, FE-1 līmenis, kas ir > 200 µg/g, atbilst normai, 100–200 µg/g atbilst mērenai eksokrīnai mazspējai un < 100 µg/g – smagai eksokrīnai mazspējai. Augšējais metodes jutības sliekšnis ir 500 µg/g. Ir ziņojumi, ka FE-1 noteikšanai ar ELISA, izmantojot monoklonālās antivielas, ir augstāka jutība, salīdzinot ar poliklonālo antivielu metodi [166]. Lietojot monoklonālās antivielas, nav

jāpārtrauc ADz fermentu aizvietojošā terapija. Daži autori kritizē poliklonālo antivielu testa precizitāti, paziņojot par iespējamu kļūdaini augstu šī fermenta līmeni pacientiem, kuri saņem ADz aizvietojošo terapiju, jo poliklonālās antivielas var reaģēt ne tikai ar FE-1 antigēniem, bet arī ar citiem antigēniem, piemēram, ar terapijā izmantoto pankreatīnu cūku fermentu antigēniem [167].

Pacientiem ar cistisko fibrozi un HP [168] veikto pētījumu rezultāti liecina par to, ka, lietojot poliklonālās antivielas FE-1 noteikšanā pacientiem, kas saņem pankreatīnus, FE-1 līmenis pēc terapijas uzsākšanas bija nozīmīgi augstāks, salīdzinot ar FE-1 līmeni, lietojot monoklonālās antivielas. Šo rezultātu dēļ daži autori nerekomendē lietot poliklonālās antivielas FE-1 noteikšanai ADz eksokrīnās funkcijas monitorēšanā pacientiem, kas saņem pankreatīnus. Šajā gadījumā rekomendē pārtraukt aizvietojošo terapiju pirms FE-1 noteikšanas, izmantojot poliklonālās antivielas. Jāatzīmē, ka minētajā pētījumā bija svarīgs ierobežojums – pētījumā tika iekļauti pacienti ar smagu ADz eksokrīno mazspēju, līdz ar to pētījuma secinājumus nevar attiecināt uz pacientiem ar saglabātu eksokrīno funkciju.

Steatoreja ir paaugstināts taukvielu saturs fēcēs. Steatorejas gadījumā taukvielu zudums ar fēcēm pārsniedz 6–7 g 24 sundās. Taukvielas fēcēs parādās dažādu iemeslu dēļ. Fizioloģiski fēcū taukvielu izcelsme – kuņģa-zarnu sekrēcija, nolobījies zarnu epitēlijs un zarnu baktēriju metabolisma blakusprodukti. Steatoreja ir malabsorbcijas rezultāts. Malabsorbcijas gadījumā uzturs ir biežākais un galvenais taukvielu fēcēs avots. Steatoreja var būt HP un cistiskās fibrozes sekas kā ADz eksokrīnās mazspējas simptoms. Steatoreju var izraisīt ne tikai HP un cistiskā fibroze, bet arī žultsskābju trūkums aknu parenhīmas slimības un žultsvadu iekaisuma (primāra sklerozējošā holangīta) gadījumā, stāvoklis pēc holecistektomijas, hipolipidemizējošo medikamentu iedarbība. Steatoreju var konstatēt arī iekaisīgo zarnu slimību, celiakijas un īsās zarnas sindroma gadījumā. Žultsakmeņi var izraisīt kopējā žultsvada obstrukciju, kas noved līdz steatorejai. ADz vēža gadījumā steatoreja rodas kopējā žultsvada un/vai pankreatiskā vada obstrukcijas dēļ. Pastiprināta tievo zarnu baktēriju augšana var izraisīt zarnas sienu iekaisumu un barības vielu, tātad arī taukvielu, absorbcijas traucējumus. Hipertireozes gadījumā steatorejas iemesls ir paātrināts kuņģa-zarnu trakta satura tranzīts. Mērenu steatoreju var konstatēt arī caurejas gadījumā [169]. Rets steatorejas cēlonis ir Zolindžera–Elisona slimība, žiardīāze un tropiskā sprū. Daži medikamenti (Orlistāts, Olestra) arī var traucēt taukvielu uzsūkšanos kuņģa-zarnu

traktā, izraisot mākslīgu steatoreju. Ir zināms, ka dažas augu taukvielas (piemēram, *Oleum jojoba*) nav sagremošanas. Arteficiālo steatoreju var izraisīt arī uzturā lietota sviesta zivs (*Lepidocybium flavobrunneum* (Escobar)), jo tā satur vaska esterus (*Gempylotoxin*), kas nav sagremojami un izraisa eļļainu caureju.

Steatorejas gadījumā pacienti sūdzas par biežāku vai šķidrāku vēdera izeju, vēdera uzpūšanos un flatulenci. Korektai steatorejas izvērtēšanai nepieciešams, lai pacients uzņemtu ne vairāk kā 100 g tauku dienā. Ir zināmas dažas steatorejas novērtēšanas metodes. „Zelta standarts” steatorejas novērtēšanā ir kvantitatīva van de Kamera 72 stundu fēču tauku ķīmiskā analīze, izmantojot gravimetriju un titrāciju [170]. Neskatoties uz metodes precizitāti, ārsti izvairās no šīs metodes lietošanas, jo metode nav ērta pacientam (jākrāj fēces 72 stundu laikā), ierobežo pacienta aktivitāti un ir atkarīga no pacienta līdzestības. Daudz biežāk izmanto šīs metodes modifikāciju – 24 stundu fēču tauku analīzi.

Minētās metodes alternatīva ir steatokrīts – puskvantitatīva fēču taukvielu noteikšanas metode, izmantojot homogenizēto fēču centrifugēšanu. Pēc metodes autoru datiem, metodes jutība ir 87% un specifiskums ir 97%. Metodes rezultāti korelē ar konvencionālās metodes rezultātiem.

Tauku noteikšanai fēcēs izmanto arī mikroskopiskās metodes. *Drummey* un līdzautori šim mērķim 1961. gadā piedāvāja mikroskopisko metodi, lietojot krāsvielu *Sudan III* [171]. Nelielam fēču daudzumam (5 mm Ø) pievieno 2 pilienus 36% etiķskābes un 2 pilienus 1% *Sudan III* krāsvielas, sasilda un nosaka tauku pilienu skaitu zem mikroskopa. Saskaņā ar tauku hidrofofām, fiziskām un ķīmiskām īpašībām, jo vairāk ir tauku pilienu un tie veidojas lielākā izmērā, jo vairāk tauku ir fēcēs. Metodes autori tauku daudzumu fēcēs definē šādi:

- 1) norma ir ≤ 20 tauku pilieni 1–4 mkm Ø piecos redzes laukos;
- 2) viegli paaugstināts tauku daudzums ir > 20 tauku pilieni 1–8 mkm Ø;
- 3) noteikti palielināts taukvielu daudzums ir > 20 tauku pilieni 6–75 mkm Ø.

Kaut arī šīs metodes autori ņem vērā tauku globulu skaitu un izmēru, daži pētnieki uzskata šo metodi drīzāk kā kvalitatīvu. Viens no šīs metodikas trūkumiem – nespēja atšķirt mērenu steatoreju no smagas.

2.5.2. Attēlagnostikas metodes hroniska pankreatīta apstiprināšanai

HP morfoloģijas traucējumi ir atspoguļoti Kembridžas klasifikācijā atbilstoši izmaiņu smagumam [172]. HP vizuālās pazīmes ir universālas neatkarīgi no pielietotās attēlagnostikas metodes. Galvenās no tām ir dziedzera izmēra samazināšanās, neviendabīga ADz ehotekstūra, nelīdzienās ADz kontūras, kalcināti ADz parenhīmā un vados, *ductus pancreaticus* un sekundāro zaru paplašināšanās un deformācija, pseidocistas, *v. lienalis* sienīgas deformācija un tromboze [173].

ADz atrofija ir raksturīga HP, taču paasinājuma periodā ir iespējama parenhīmas tūska, kā rezultātā var rasties *v. cava* un *v. mesenterica superior* kompresija. *V. lienalis* trombozi atrod apmēram 15% pacientu ar HP [174], un HP ir biežākais *v. lienalis* trombozes iemesls.

ADz ehotekstūra HP gadījumā ir heterogēna ar hiperehogēniem perēkļiem, kas atspoguļo hroniska iekaisuma vietas ar kalcinātu veidošanos. ADz kontūru neregularitāti kā HP pazīmi atrod 30% gadījumu. Šī slimības pazīme rodas ADz parenhīmas neviendabīgā rakstura dēļ. ADz kalcināti ir svarīgs HP symptoms. To esamība ir atkarīga no slimības etioloģijas, ilguma un smaguma. HP diagnozes noteikšanas brīdī ADz kalcinātus konstatē līdz 4% pacientu, pēc 8–25 gadiem – 37–59%, pēc 36 gadiem – līdz 90% pacientu. Pacienti ar alkohola izraisītu HP kalcināti rodas visātrāk – pēc 13 gadiem kopš HP klīnisko simptomu manifestācijas. Bez alkohola lietošanas kalcinātu veidošanos sekmē arī tabakas smēķēšana un ģenētiska predispozīcija. ADz kalcinātus var imitēt žultsakmeņi, *v. lienalis* un artēriju sienīgas kalcināti.

ADz vadu paplašināšanās un kontūru neregularitāte HP gadījumā var būt no segmentāras līdz difūzai, turklāt var novērot arī vadu striktūras. Vadu paplašināšanās ir tā saucamā „lielo vadu” HP pazīme. *Ductus pancreaticus* paplašināšanās rodas kalcinātu, akmeņu un rētinās vadu deformācijas rezultātā un atspoguļo vadu sistēmas obstrukciju. Tā saucamajam „mazo vadu” HP vairāk ir raksturīga ADz parenhīmas atrofija bez pārliecinošas *ductus pancreaticus* dilatācijas.

Pseudocistas nozīmē ADz sekrēta uzkrāšanos ar saistaudu sienīgas veidošanos. ADz pseudocistas atrod 25% pacientu. Pseudocistas var būt novietotas peripankreatiski un aizkuņģa dziedzērī. Vairumā gadījumu pseudocistas nav saistītas ar ADz vadiem, jo tās veidojas peripankreatisko taukaidu nekrozes dēļ, attīstoties dobumiem. Retences cistas veidojas vadu ruptūras dēļ un bieži ir saistītas ar vadiem. ADz pseudocistu izmērs

un skaits HP slimniekiem ir variabls. Jo lielākas ir pseidocistas, jo lielāka ir nepieciešamība pēc ķirurģiskas vai endoskopiskas ārstēšanas. Pseidocistas, kas ir lielākas par 6 cm diametrā, parasti prasa ķirurģisku iejaukšanos. Pseidocistas var komplikēties ar plīsumu, asiņošanu, infekciju un apkārtējo audu kompresiju.

HP diagnostikā izmanto veselu spektru attēldiagnostikas metožu; to pieejamība, informatīvā vērtība, priekšrocības un trūkumi ir atšķirīgi. Tāpat kā pārējām HP noteikšanas metodēm, radioloģisko metožu jutība un specifiskums ne vienmēr ir augsts, īpaši slimības agrīnās stadijās.

Vēdera dobuma pārskata rentgenogrammā pacientiem ar alkohola izraisītu HP 30% gadījumu atrod ADz kalcinātus, bet idiopātiskā HP pacientiem šī atrade ir reta. Retākos gadījumos ar vēdera dobuma pārskata rentgenogrammu ir iespējams konstatēt ADz pseidocistas.

Vēdera dobuma ultrasonoskopija (USS) ir viena no biežākajām attēldiagnostikas metodēm, ko lieto HP diagnozes apstiprināšanai, taču metode ir jutīgāka izteiktu slimības pazīmju gadījumā. Jau mērenu ADz morfoloģisko izmaiņu gadījumā ar USS palīdzību ir iespējams apstiprināt orgāna izmēru samazināšanos fibrozes dēļ, orgāna izmēra palielināšanos tūskas dēļ, hiperehogēnos iekaisuma perēkļos. Sīko vadu kalcināti var būt orgāna parenhīmas nehomogēnas struktūras iemesls. Smagākos HP gadījumos ar USS ir iespējams apstiprināt visas iepriekš minētās raksturīgās slimības vizuālās pazīmes.

Endoskopiskā ultrasonoskopija (EUS) nodrošina detalizētāku ADz izmaiņu vizualizāciju, papildus izmantojot punkcijas un slimības endoskopiskās ārstēšanas veikšanas iespēju. Lietojot EUS, ir iespējams apstiprināt četras ADz parenhīmas izmaiņu pazīmes – hiperehogēnus perēkļus un dzīslas, hiperehogēnas daiviņas un pseidocistas. Ar EUS palīdzību ir iespējams apstiprināt arī sešas ADz vadu izmaiņu pazīmes – *ductus pancreaticus* un sānu vadu paplašināšanos un deformāciju, hiperehogēnas vadu sienas un vadu konkrēntus [175]. Visas minētās HP EUS pazīmes ļoti reti konstatē vienlaicīgi. Svarīgākās HP EUS pazīmes ir ADz vadu akmeņi, redzami sānu vadi un parenhīmas lobularitāte, kaut arī pašlaik nav skaidrs, vai šo pazīmju esamība ir svarīgāka par kopējo HP EUS pazīmju skaitu. EUS ir viena no informatīvākajām HP diagnostiskās metodēm, tās atrades korelē ar ADz histoloģiskās izmeklēšanas [176] un endoskopiskās retrogrādās holangiopankreatogrāfijas (ERHP) atradēm. Ir dati, ka sešu un vairāk HP EUS kritēriju esamība apstiprina, bet trīs un

mazāk kritēriju esamība izslēdz mērenu un smagu HP. Taču, neskatoties uz EUS priekšrocībām, minimālās ADz struktūras izmaiņas ir grūti konstatēt arī ar šo metodi. Izstrādātie HP diagnozes *Rosemont* EUS kritēriji [177] ir droši, bet pašlaik vēl nav validēti.

Vēdera dobuma datortomogrāfija (DT) ir augsti jutīga HP diagnozes apstiprināšanas metode ar 75–90% jutību un 85% specifiskumu. DT HP diagnostikā ir par 10–20% jutīgāka nekā vēdera dobuma USS [178]. Ar vēdera dobuma DT ir iespējams precīzi izvērtēt ADz izmēru un struktūru, parenhīmas kalcifikācijas un vadu dilatācijas pakāpi, pseidocistu izmēru un skaitu un peripankreatiskā šķidruma kolekcijas. DT ir lietderīga metode arī HP diferenciāldiagnozei ar ADz vēzi. DT ir labākā HP skrīninga metode, kas ļauj apstiprināt visu HP vizuālo pazīmju un tā komplikāciju spektru, taču tā ir dārgāka par USS un pakļauj pacienta jonizējošai radiācijai.

ERHP ir jutīgākā un specifiskākā HP diagnostikas metode. ERHP ir HP diagnostikas zelta standarts, ar ko salīdzina pārējo slimības diagnostisko metožu informatīvo vērtību, kaut arī pašlaik ir maz datu par ERHP rezultātu korelāciju ar histoloģiskās izmeklēšanas rezultātiem. Tajā pašā laikā ir pierādījumi, ka ERHP dati korelē ar ADz eksokrīnās funkcijas rādītājiem. Ar ERHP palīdzību ir iespējams apstiprināt minimālās HP pazīmes slimības agrīnās stadijās, taču ne vienmēr šīs pazīmes ir specifiskas hroniskam pankreatītam. Piemēram, vieglu ADz vadu paplašināšanos ar kalcinātu veidošanos mēdz novērot gados vecākiem cilvēkiem bez HP. Līdzīgas izmaiņas var būt arī akūta pankreatīta sekas, kas drīzāk atspoguļo rētu veidošanos ADz audos bez eksokrīnās funkcijas traucējumiem. ERHP ir viena no dārgākajām HP diagnostikas metodēm, ko rezervē gadījumiem, kad pārējās metodes nav informatīvas. ERHP ir invazīva metode ar 10% akūta pankreatīta attīstības risku [179].

Magnētiskās rezonanses holangiopankreatogrāfija (MRHP) ir precīzākā neinvazīvā attēldiagnostikas metode, kas ļauj izvērtēt gan ADz vadu un žultsvadu morfoloģiju, gan ADz eksokrīno sekrēciju. S ietekmē bikarbonātu un ūdens produkcija ADz vados pieaug ļoti ātri, kā rezultātā vadu tilpums palielinās. MRHP ar S stimulētu vadu sekrēciju dod iespēju vizualizēt *ductus pancreaticus* un tā sānu zarus gandrīz 100% gadījumu, kas ļauj diagnosticēt HP agrīnās stadijās. MRHP bez S izmantošanas vizualizē *ductus pancreaticus* sānu zarus ne vairāk kā 25% gadījumu [180], līdz ar to šīs metodes loma HP diagnostikā ir ierobežota. MRHP trūkumi – šī metode nedod iespēju

detalizēti izvērtēt ADz parenhīmu. Neraugoties uz šiem trūkumiem, MRHP un ERHP atrades korelē, un abas metodes ir lietderīgas gadījumos, kad raksturīgas HP klīniskās ainas gadījumā USS un DT slimības pazīmes neatrod. Pašlaik būtu nepieciešams izstrādāt MRHP HP diagnozes kritērijus, standartus un vienotu viedokli par slimības MRHP pazīmju smaguma gradāciju (atbilstoši visbiežāk šajos nolūkos lietojamajai Kembridžas klasifikācijai).

2.5.3. Attēldiagnostikas metožu lietošanas taktika hroniska pankreatīta diagnozes apstiprināšanā

HP diagnozi iespējams apstiprināt, balstoties uz raksturīgām slimības morfoloģiskām pazīmēm vai uz morfoloģisko pazīmju un ADz funkcionālo testu rezultātu kombinācijām. Agrīnās HP stadijās diagnozes apstiprināšana ir grūta problēma, ņemot vērā, ka nav jutīgu slimības marķieru, tajā pašā laikā ADz attēldiagnostikas izmeklējumi var uzrādīt normu. Ja vēdera dobuma pārskata rentgenogramma neapstiprina HP, izvēles metode ir vēdera dobuma USS. Pārliedzinoša HP aina vēdera dobuma USS parasti apstiprina diagnozi, un tālākie izmeklējumi nav nepieciešami. Gadījumā, ja USS nav informatīva, nākamais solis ir DT, īpaši, ja ir raksturīgie anamnēzes dati un klīniskie simptomi. Jāatzīmē, ka tikai ļoti nelielai HP slimnieku daļai USS un DT nav informatīvas metodes diagnozes apstiprināšanā un rodas nepieciešamība pēc EUS, ERHP vai MRHP veikšanas.

2.6. Hroniska pankreatīta klasifikācija

Pēdējos gadu desmitos ir piedāvātas vairāk nekā desmit HP klasifikācijas, taču problēmas ar slimības klasifikāciju ir joprojām. Pateicoties pēdējo gadu tehniskajam progresam, ir izdevies atklāt daudzus HP simptomus. Pirmā slimības klasifikācija – Marseļas klasifikācija – tika izstrādāta 1963 [181]. gadā. Tā ir balstīta uz histoloģiskām HP pazīmēm. Diemžēl materiālu ADz histoloģiskai izmeklēšanai var iegūt tikai ķirurģiskas iejaukšanās, biopsijas vai autopsijas gadījumā. Marseļas klasifikācija ir lietderīga HP verifikācijai, diferencējot ar ADz vēzi. Turklāt histoloģiskā ADz izmeklēšana neņem vērā slimības etioloģiju, klīnisko ainu un stadiju. Ir zināms, ka HP slimniekiem histoloģiskās atrades ne vienmēr korelē ar klīniskās ainas smagumu [182]. Nākamā HP klasifikācija tika piedāvāta 1988. gadā, aprakstot dažas slimības etioloģijas

un patoģenēzes īpatnības [183]. Papildus obstruktīvam HP šī klasifikācija aprakstīja hronisku kalcificējošu un hronisku iekaisīgu pankreatītu. Hronisku kalcificējošu pankreatītu vēlāk iedalīja hereditārā, nutritīvā un hiperkalciēmiskā hroniskā pankreatītā.

Kembridžas HP klasifikācija, ko izstrādāja 1983. gadā, raksturo HP smagumu, balstoties uz vēdera dobuma DT un ERHP datiem [172]. Kembridžas klasifikācija atbilstoši ADz morfoloģiskām pārmaiņām iedala HP apšaubāmā, vieglā, mērenā un smagā HP. Šīs klasifikācijas priekšrocība ir tāda, ka tā dod iespēju klasificēt ADz morfoloģisko izmaiņu stadijas verificēta HP gadījumā. Kembridžas klasifikācijas trūkumi – tā neņem vērā HP etioloģiju un klīnisko ainu, kā arī iespējamās slimības komplikācijas. Vēl viens šīs klasifikācijas trūkums – ir grūti diferencēt vieglu un mērenu slimības stadiju. Turklāt minētā klasifikācija nedod iespēju definēt visus HP gadījumus. Piemēram, HP slimniekiem ar abdominālām sāpēm bez pārliecinošām morfoloģiskām vai funkcionālām slimības izmaiņām Kembridžas klasifikāciju piemērot nav iespējams.

TIGAR-O klasifikāciju izstrādāja 2001. gadā ar mērķi aprakstīt visus iespējamus HP etioloģiskos variantus [46]. Neskatoties uz TIGAR-O klasifikācijas lietderību slimības iemesla raksturošanai, tā nedod iespēju izvērtēt HP klīniskās ainas un gaitas smagumu.

Cīrihes HP klasifikāciju [184] un Japānas aizkuņģa dziedzera biedrības HP klasifikāciju piedāvāja gandrīz vienlaicīgi [185]. Cīrihes klasifikācija satur HP diagnostiskos kritērijus, apraksta etioloģiskos faktorus un slimības stadijas. Ir svarīgi, ka piedāvātos alkohola izraisīta HP diagnostiskos kritērijus var lietot arī nealkohola izcelsmes slimības etioloģijas formām. Šīs klasifikācijas atšķir tikai divas HP stadijas – agrīno un vēlīno. Turklāt HP klīniskie simptomi šajās klasifikācijās aprakstīti trūcīgi, kas ierobežo šo klasifikāciju pielietošanu klīniskajā praksē. Japānas aizkuņģa dziedzera biedrības klasifikācijas HP diagnostiskie kritēriji balstās uz USS, ERHP, sekretīna testa un ADz histoloģisko izmeklējumu datiem.

Efektīvas HP ārstēšanas izvēlei ir jānovērtē ne tikai slimības etioloģija un stadija, bet arī slimības klīniskā aina un gaitas smagums. Tieši HP klīnisko izpausmju smagums nosaka slimības aktivitāti, no kā ir atkarīga ārstēšanas veida izvēle. Sākot ar 2002. gadu, jaunas HP klasifikācijas vairāk vai mazāk apraksta slimības klīniskos simptomus un klīniskās gaitas smagumu. Pašlaik ir izstrādātas četras jaunas HP klasifikācijas, katrai no tām ir savas priekšrocības un trūkumi.

ABC klasifikācija, kas ir izstrādāta 2002. gadā, ir klīniska HP klasifikācija, kas iedala slimību trijās grupās atkarībā no abdominālo sāpju un komplikāciju esamības [186]. A stadija nozīmē bezsāpju HP. B stadiju apstiprina abdominālo sāpju esamība bez HP komplikācijām. C stadiju apstiprina pacientiem ar abdominālām sāpēm un HP komplikācijām. Turklāt šī klasifikācija paredz norādīt eksokrīno un endokrīno mazspēju. Klasifikācijas autori iesaka arī norādīt HP etioloģiju. Atbilstoši ABC klasifikācijai, A stadija prasa cukura diabēta un steatorejas ārstēšanu, B stadija bez medikamentozās terapijas paredz arī endoskopisko un ķirurģisko ārstēšanu. C stadijas gadījumā ir nepieciešama pārsvarā endoskopiska un ķirurģiska ārstēšana. ABC klasifikācija iedala pacientus precīzāk, un tas sekmē pareizas ārstēšanas izvēli. Galvenie ABC klasifikācijas trūkumi – tā neņem vērā visas HP klīniskās izpausmes un neļauj izvērtēt slimības smagumu katras grupas ietvaros. ABC klasifikāciju aprobēja tikai tropiskā HP pētījumā, kurā piedalījās gados jauni pacienti, tāpēc ir nepieciešami tālāki pētījumi, lai noskaidrotu ABC klasifikācijas iespējas citu HP etioloģiju gadījumā.

Mančesteras HP klasifikācija ir izstrādāta 2006. gadā [187]. Tās autori piedāvā iedalīt slimību vieglā, mērenā un gala stadijā, lai varētu pielietot šo klasifikāciju klīniskajā praksē. HP stadiju kritēriju definīcijas balstās uz ERHP/DT datiem, abdominālo sāpju esamības, opiātu lietošanas, eksokrīnās un endokrīnās funkcijas rādītājiem un peripankreatisko komplikāciju esamības. Piemēram, HP gala stadija pēc Mančesteras klasifikācijas nozīmē, ka pacientam radioloģiski ir pierādīti slimības simptomi, peripankreatiskās komplikācijas un ADz eksokrīnā / endokrīnā mazspēja. Neskatoties uz to, ka Mančesteras klasifikācija ir relatīvi ērta un vienkārša, tā izraisīja dažu autoru kritiku. Galvenie Mančesteras klasifikācijas trūkumi – tā nav precīza, iedalot slimību stadijās, un neņem vērā visas iespējamās HP klīniskās izpausmes [188].

Cita tipa HP klīnisko klasifikāciju prezentēja *Büchler* un kolēģi 2009. gadā [189]. Šī klasifikācija iedala HP trijās stadijās (A, B un C), balstoties uz slimības klīniskajiem simptomiem un attēldiagnostikas datiem. Galvenā šīs klasifikācijas ideja – ievērot HP etioloģiju, vismaz vienu klīnisko simptomu, attēldiagnostikas vai funkcionālo testu datus, kas apstiprina HP raksturīgās pazīmes. Kā HP klīniskos kritērijus minētā klasifikācija paredz ievērot sāpes, akūta pankreatīta epizodes, HP komplikācijas, steatoreju un cukura diabētu. Pēc šīs klasifikācijas A stadija ir HP agrīnā stadija, B stadija – starpstadija un C stadija – gala stadija. A stadijai ir raksturīgas jebkura tipa un smaguma abdominālās sāpes un/vai akūta pankreatīta epizodes bez

komplīkācijām, steatorejas un insulīnatkarīgā cukura diabēta. B stadijai ir raksturīgas komplīkācijas, izņemot steatoreju un cukura diabētu. Eksokrīnās un/vai endokrīnās mazspējas attīstība ir raksturīga C stadijai, turklāt HP komplīkāciju parasti nav. Šī HP klasifikācija ir loģiska slimības stadiju hronoloģijas un katras stadijas galveno klīnisko problēmu aprakstīšanai. Turklāt tā ir lakoniska un viegli izmantojama praksē. Ņemot vērā šīs klasifikācijas īpatnības, tā mēdz būt lietderīga slimības prognozes noteikšanai. Kas attiecas uz HP ārstēšanas izvēli, ir jāuzsver, ka šīs klasifikācijas iespējas ir ierobežotas trūcīgā HP klīnisko simptomu apraksta dēļ.

Paņēmienu ar slimības stadiju iedalīšanu izmanto bieži. Tas palīdz prognozēt slimības klīnisko gaitu un izvēlēties ārstēšanas veidu. HP stadiju iedalīšanai ir priekšrocības klīnisko pētījumu veikšanā. Tas ļauj atlasīt pacientus ar identisku stadiju un salīdzināt pacientu grupas, lai noteiktu pielietotās ārstēšanas efektu. Taču HP iedalīšana stadijās ietekmē pacientu ārstēšanu tikai vispārējos vilcienos. HP terapijas veida un tās intensitātes izvēle ir atkarīga no daudziem slimības faktoriem – no etioloģijas, klīniskās ainas smaguma, komplīkāciju attīstības un ADz eksokrīnās / endokrīnās funkcijas. Pēdējos gados HP klīniskie simptomi un papildzīmekļjumu atrades nosaka terapijas veida izvēli. Pašlaik HP terapijā lieto daudzu grupu medikamentus, taču vispāratzītas medikamentozās ārstēšanas rekomendācijas, kas balstās uz klīnisko pētījumu rezultātiem, vēl nav izstrādātas. Daļēji šīs problēmas radās tāpēc, ka HP klīniskās ainas un gaitas smagumu ir grūti precīzi raksturot un klasificēt, kā rezultātā bieži ir grūti interpretēt un salīdzināt atsevišķo klīnisko pētījumu rezultātus.

Gadījumā, ja slimībai ir raksturīgi paasinājumi un remisijas, rodas nepieciešamība pēc atsevišķas slimības stadijas jeb orgāna bojājuma izplatīšanās un slimības aktivitātes apraksta. Visas iepriekš minētās klasifikācijas satur daudz informācijas par iespējamām HP klīniskajām izpausmēm, ADz morfoloģijas un funkcijas traucējumiem un slimības stadijām. Šī informācija ir svarīga, diemžēl tā drīzāk ir ekstensīva rakstura, jo nedod iespēju noteikt HP aktivitāti. Ārstējot HP, ir jāzina slimības aktivitāte, kas ir atkarīga no HP klīniskās ainas smaguma. Tieši HP klīniskās ainas un gaitas smagums nosaka terapijas tipa un tās intensitātes izvēli.

Schneider un kolēģi 2007. gadā izstrādāja ļoti detalizētu HP M-ANNHEIM klasifikāciju [190], kas skaitās pilnīgākā HP klasifikācijas versija. M-ANNHEIM klasifikācijas autori apkopoja daudzu HP epidemioloģisko, klīnisko, ģenētisko un eksperimentālo pētījumu datus. Šī klasifikācija satur HP un tā komplīkāciju definīciju,

apraksta iespējamos riska faktorus un diagnostiskos kritērijus. M-ANNHEIM klasifikācijas HP morfoloģiskie kritēriji ir definēti atbilstoši Kembridžas klasifikācijai. M-ANNHEIM klasifikācija akcentē HP klīniskās izpausmes katrā slimības stadijā. Atšķirībā no iepriekš piedāvātajām HP klasifikācijām, M-ANNHEIM klasifikācija satur punktu sistēmu slimības smaguma pakāpes noteikšanai. HP smaguma indeksu nosaka, ievērojot slimības klīnisko izpausmju pakāpi, tai skaitā abdominālo sāpju raksturu (sāpju nav, sāpju nav starp akūta pankreatīta epizodēm, sāpju nav uz medikamentozās terapijas fona, periodiskas sāpes, pastāvīgas sāpes), medikamentozās terapijas efektu uz sāpēm, ķirurģiskās ārstēšanas nepieciešamību, eksokrīno un endokrīno mazspēju, ADz morfoloģisko statusu atbilstoši attēldiagnostikas izmeklējumiem, smagas HP komplikācijas. Atbilstoši summāram smaguma indeksam izšķir šādas HP smaguma pakāpes: vieglu, pastiprinātu, izteiktu, nozīmīgu un HP paasinājumu. M-ANNHEIM klasifikāciju lietoja HP klīniskā pētījumā, lai noskaidrotu klasifikācijas spējas izvērtēt slimības klīniskās ainas smagumu un stadiju [188]. Citā HP pētījumā M-ANNHEIM klasifikāciju veiksmīgi lietoja, lai noteiktu slimības klīniskās ainas smagumu pacientiem ar SPINK1 N34S mutāciju [191]. Taču minētajos pētījumos M-ANNHEIM klasifikācija netika lietota HP ārstēšanas efektivitātes novērtēšanai.

Precīzākai HP klīniskās ainas un gaitas smaguma novērtēšanai ir nepieciešama tālāka slimības klīniskās klasifikācijas pilnveidošana, jo iepriekš minētās HP klasifikācijas, iedalot slimības stadijās un novērtējot slimības smagumu, neievēro visus nozīmīgos klīniskos simptomus. Neviena no iepriekš minētajām HP klasifikācijām nesatur nepieciešamos kritērijus tādu klīnisko simptomu smaguma pakāpes noteikšanai kā vēdersāpes, ķermeņa masas zudums, vēdera izejas traucējumi un steatoreja. Precīzai HP klasifikācijai kā instrumentam HP klīniskās gaitas smaguma noteikšanai ir jāsaturs kritēriji visu nozīmīgo slimības klīnisko simptomu kvantitatīvai vai puskvantitatīvai novērtēšanai. Turklāt HP klasifikācijai ir jābūt ērtai un viegli pielietojamai klīniskajā praksē. Tai ir jāspēj objektīvi atspoguļot HP aktivitāti katrā laika periodā un slimības ārstēšanas efektivitāti. Pašlaik tāda HP klasifikācija vēl nav izstrādāta.

2.7. Dzīves kvalitātes novērtēšana pacientiem ar hronisku pankreatītu

Lai izvērtētu DzK pacientiem ar HP, lieto dažādas anketas – SF-36 (*The Short Form (36) Health Survey*), SF-12 (*The Short (12) Form Health Survey*), EORTC QLQ-

C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – C30), EORTC QLQ-PAN26 (Quality of Life Questionnaire Pancreatic Cancer Module) un GIQLI (Gastrointestinal Quality of Life Index), kuru lietderība ir pierādīta klīniskos pētījumos. Visas minētās anketas palīdz novērtēt pacientu DzK četru nedēļu laika periodā pirms anketēšanas.

SF-36 un tās īsā forma SF-12 novērtē 8 domēnus, kas attiecas uz fizisko un mentālo veselību. HP pētījumā testēja SF-36 un SF-12 iespējas HP slimnieku DzK novērtēšanai, konstatējot, ka SF-12 ir piemērota alternatīva SF-36 [192]. Kaut arī SF-12 anketas aizpildīšana prasa mazāk laika un šī anketa ir praktiskāka, tā vairāk ir piemērota klīniskiem pētījumiem ar lielām izlasēm. Vēl vairāk, SF-36 un SF-12 nav specifiskas HP un neievēro slimības simptomu izpausmes pakāpi, izņemot sāpes.

GIQLI ir specifiska gastrointestinālā trakta slimībām. GIQLI tiek lietota pētījumos, kuros analizē ķirurģiskās ārstēšanas efektivitāti pacientiem ar HP [193]. Diemžēl šī anketa ir pieejama tikai vācu, angļu un spāņu valodā.

Pēdējos gados ir pieejamas DzK novērtēšanas anketas *EORTC QLQ-C30* [194, 195] un *QLQ-PAN28*. Sākotnēji izstrādāto *EORTC QLQ-C30*, kas ir paredzēta DzK novērtēšanai pacientiem ar ļaundabīgām slimībām, vēlāk papildināja ar ADz vāzīm specifisko *QLQ-PAN26* [196, 197]. Pētījumu rezultāti rāda, ka, lai gan *EORTC QLQ-C30* un *QLQ-PAN26* ir izstrādātas onkoloģisko slimnieku DzK novērtēšanai, šīs anketas var lietot DzK novērtēšanai arī pacientiem ar HP [198], jo HP un ADz vāzīm var būt līdzīgi simptomi (sāpes, vēdera izejas traucējumi, apetītes un ķermeņa svara samazināšanās), komplikācijas un ārstēšanas metodes. Lai vairāk pielāgotu *QLQ-PAN26* HP slimnieku DzK novērtēšanai, to papildināja ar diviem jautājumiem par alkohola lietošanu, un rezultātā radās *QLQ-PAN28*. *EORTC QLQ-C30* un *QLQ-PAN28* anketas lieto kopā kā sistēmu, kas satur 58 jautājumus par galvenajiem HP slimnieka funkcionēšanas veidiem, raksturīgiem HP simptomiem un vispārējo veselību.

Lietojot *EORTC QLQ-C30*, Latvijā 2011. gadā izdevās novērtēt DzK rādītājus pacientiem ar HP [199]. Pētījuma veikšanas brīdī *QLQ-PAN28* vēl nebija validēta latviešu valodā. Šī pētījuma rezultāti rāda, ka HP pacientu DzK, salīdzinot ar līdzīga vecuma un dzimuma veseliem cilvēkiem, funkcionēšanas un vispārējās veselības rādītāji ir zemāki, izņemot kognitīvās funkcionēšanas rādītāju. Tajā pašā laikā HP slimniekiem ir vairāk izteikts nespēks, slikta dūša, sāpes, apetītes samazināšanās, caureja un finansiālas grūtības. Turklāt HP slimniekiem DzK funkcionēšanas rādītāji

mazinās līdz ar slimības ilgumu. Poļu pētījumā secināts, ka dispeptiskie traucējumi, sāpes, finansiālās grūtības un trauksme par nākotni visvairāk DzK ietekmē pacientiem ar HP [200]. Ziemeļamerikas pētījumā, lietojot *EORTC QLQ-C30*, noskaidroja, ka pacientiem ar HP slimības dēļ ir būtiski samazināta nodarbinātība – tikai 37% no viņiem anketēšanas brīdī strādāja, un 74% no viņiem ziņoja, ka HP ietekmē viņu darbu, turklāt pacientu vidējais vecums bija 52 gadi [57].

EORTC anketas veiksmīgi lieto arī HP klīniskos pētījumos ārstēšanas efektivitātes novērtēšanai. *EORTC QLQ-C30* ir lietderīgs instruments netiešai HP medikamentozās terapijas efekta novērtēšanai, nosakot pacientu DzK pirms un pēc terapijas [201]. Vienā no HP pētījumiem [193] *EORTC QLQ-C30* veiksmīgi tika lietota, lai salīdzinātu klasiskās pankreatoduodenektomijas pēc Vipla metodes un divpadsmitpirkstu zarnu saglabājošās ADz galviņas rezekcijas iznākumus. Tādējādi DzK novērtēšana pacientiem ar HP ir būtisks papildinājums tradicionālām pacientu stāvokļa izvērtēšanas metodēm, kaut arī neaizvieto tās.

2.8. Hroniska pankreatīta medikamentozā ārstēšana

Medikamentozā terapija ir galvenā HP ārstēšanas metode. Galvenie sākotnējie HP ārstēšanas principi – 1) alkohola lietošanas pārtraukšana, 2) analgētisko līdzekļu lietošana, 3) ADz eksokrīnās sekrēcijas supresija un 4) eksokrīnās un endokrīnās funkcijas substitūcija. Pēdējos gados tiek piedāvāti dažādi HP medikamentozās terapijas veidi – ārstēšana ar ADz fermentu preparātiem, analgētiskajiem līdzekļiem, somatostatīna analogiem, antidepresantiem, antioksidantiem un citas. Kaut arī pielietojamo medikamentu grupu spektrs ir plašs, ārstēšanas rezultāti bieži nav apmierinoši. HP klīnisko pētījumu rezultāti ir pretrunīgi, vispāratzīta slimības medikamentozās ārstēšanas taktika vēl nav izstrādāta, un racionālas slimības terapijas jautājumi pastāv joprojām. Pašlaik zināmie slimības ārstēšanas standarti rekomendē drīzāk simptomātisku medikamentozo terapiju, turklāt medikamentu grupas izvēlas soli pa solim atkarībā no sasniegtā efekta [202, 203, 204].

2.8.1. Aizkuņģa dziedzera gremošanas enzīmu loma hroniska pankreatīta terapijā

HP medikamentozās terapijas pamatā ir ADz enzīmu maisījumu jeb pankreatīnu lietošana, taču jautājumi par pankreatīnu lomu HP terapijā pastāv joprojām. Pankreatīns sastāv no dzīvnieku proteāzēm, lipāzes un amilāzes. Viens no svarīgākajiem HP terapijas jautājumiem – vai pankreatīni spēj mazināt abdominālās sāpes. Ņemot vērā, ka intraluminālais tripsīns spēj inhibēt ADz gremošanas enzīmu sekrēciju, var gaidīt, ka pankreatīnu lietošana mēdz mazināt sāpes pēc iepriekš minētā atgriezeniskās saites principa, mazinot ADz vadu un parenhīmas hipertensiju. Šai tēmai ir veltīti daudzi klīniskie pētījumi, bet to rezultāti ir atšķirīgi.

Slaff un kolēģi randomizētā dubultaklā krusteniskā placebo kontrolētā pētījumā pārbaudīja pankreatīna efektu HP slimniekiem recidivējošu abdominālo sāpju gadījumā [147]. Šajā pētījumā pankreatīna lietošana mazināja ADz gremošanas enzīmu atbrīvošanos divpadsmitpirkstu zarnā veseliem cilvēkiem un slimniekiem ar vieglu un mēreni smagu HP, taču pacientiem ar smagu HP līdzīgu efektu nenovēroja. Turklāt pacientiem ar vieglu un mēreni smagu HP pankreatīna lietošana mazināja sāpes, bet smaga HP gadījumā tādu efektu nekonstatēja. Ir jāatzīmē, ka šajā pētījumā akūtās perfūzijas eksperimentos pacientiem lietoja atšķirīgus pankreatīnus – govju un cūku. Taču hroniskās pankreatīnu perfūzijas eksperimentos lietoja sešas *Viokase 8* tabletes četras reizes dienā. Katra *Viokase 8* tablete satur 30 000 ASV farmakopejas proteāžu vienību, kas atbilst 480 starptautiskām vienībām (SV) un 30 000 SV lipāzes. Tas nozīmē, ka katrā reizē pacients saņēma 2880 SV proteāžu, bet kopējā dienas proteāžu deva bija 11 520 SV. *Viokase* ir pankreatīns, kas nav aizsargāts ar zarnās šķīstošām kapsulām. Ir jāatzīmē, ka šis krusteniskais pētījums neparedzēja periodu (angl. *wash-up period*) starp pankreatīna un placebo lietošanu.

Citā dubultaklā placebo kontrolētā pētījumā *Isaksson* un kolēģi arī demonstrēja pankreatīna spējas mazināt sāpes pacientiem ar HP [205]. Šajā pētījumā tika lietots *Pankreon*, kas saturēja 405 SV proteāžu un 7200 SV lipāzes. Ārstēšanas ilgums bija viena nedēļa. *Pankreon* arī ir pankreatīns, kas nav aizsargāts ar zarnās šķīstošo apvalku.

Četros sekojošos pētījumos tika analizēta pankreatīna spēja zarnās šķīstošās kapsulas formā mazināt sāpes pacientiem ar HP. *Larvin* un kolēģi randomizētā placebo kontrolētā pētījumā kā pankreatīnu iepriekš minētos mērķos izmantoja *Creon* [206]. *Creon* deva bija trīs kapsulas četras reizes dienā. Šajā pētījumā pacientiem ar HP

nenovēroja nozīmīgu *Creon* efektu uz vēdersāpēm. *Halgreen* un kolēģu pētījumā kā pankreatīnu lietoja *Pancrelipase*, kas saturēja 4000 SV lipāzes un 401 SV proteāžu. Pacienti saņēma divas kapsulas katrā ēdienreizē divu nedēļu laikā. Diemžēl šajā pētījumā arī nenovēroja nozīmīgu sāpju mazināšanos *Pancrelipase* grupā, salīdzinot ar placebo [207]. *Mössner* un kolēģu pētījumā multicentru placebo kontrolētā pētījumā analizēja *Panzytrat* efektu uz abdominālām sāpēm pacientiem ar HP [208]. Katra *Panzytrat* kapsula saturēja 1000 SV proteāžu. Pacienti saņēma divas kapsulas piecas reizes dienā divu nedēļu laikā. Šī pētījuma rezultātā tika secināts, ka *Panzytrat* nav efekta uz sāpēm. *Malesci* un kolēģu randomizētā placebo kontrolētā pētījumā iepriekš minētos mērķos lietoja *Pancrex-Duo* kapsulas, kas satur 550 SV proteāžu [209]. HP slimnieki ar periodiskām sāpēm saņēma četras kapsulas četras reizes dienā četru mēnešu laikā. Šajā pētījumā secināja, ka pacientiem ar HP pankreatīna lietošanai nav efekta uz sāpēm. *Brown* un kolēģi, veicot visu iepriekš minēto pētījumu metaanalīzi, secināja, ka pankreatisku enzīmu substitūcijas terapija pacientiem ar HP sāpju ārstēšanai nav lietderīga [2].

Pankreatīnu neefektivitāti abdominālo sāpju kupēšanai slimniekiem ar HP ir iespējams skaidrot dažādi. Pirmkārt, intraluminālo proteāžu spēja inhibēt ADz eksokrīno sekrēciju ir pierādīta daudzu sugu dzīvniekiem un cilvēkiem. Tādējādi, ja šis mehānisms eksistē, tad noteikti ir pacienti, kuriem tas darbojas. Sāpju daba HP slimniekiem mēdz būt multifaktoriāla. Pankreatīni pēc atgriezeniskās saites principa mēdz ietekmēt sāpes, mazinot ADz eksokrīnās sekrēcijas stimulāciju, tātad ADz vadu un parenhīmas hipertensiju un audu autolīzi. Var pieņemt, ka pankreatīni mēdz būt neefektīvi pacientiem ar atšķirīgiem HP sāpju patofizioloģiskiem mehānismiem (neiropātiskās sāpes, išēmiskās sāpes, sāpes HP komplikāciju dēļ). Minētos pētījumos pacientu populācijas bija izteikti heterogēnas attiecībā pret HP etioloģiju, sāpju raksturu un smagumu. Tajos pētījumos, kuros novēroja pankreatīnu pretsāpju efektu, šis efekts bija izteikts tikai viegla un mēreni smaga HP gadījumā pacientiem ar saglabātu ADz eksokrīno sekrēciju. Pacienti ar intensīvām sāpēm neatbildēja uz pankreatīna terapiju, un tas nozīmē, ka šiem pacientiem ir indicēta endoskopiska vai ķirurģiska ārstēšana, kas arī ne vienmēr ir efektīva. Pacientiem ar alkohola izraisītu HP biežāk novēro „lielo vadu” slimību, šiem pacientiem smago sāpju un steatorejas gadījumā pankreatīni var nebūt efektīvi, jo atgriezeniskās saites princips ADz vairs nedarbojas. Tajā pašā laikā

pacienti ar „mazo vadu” HP pētījumos novēroja izteiktu pankreatīnu pretsāpju efektu.

Otrkārt, visos minētajos pētījumos tika lietoti atšķirīgi pankreatīni – pankreatīni zarnās šķīstošās mikrotabletēs jeb minimikrosfērās un pankreatīni tīrā veidā bez zarnās šķīstošā apvalka. Fakts, ka nepārklātie pankreatīni sekmēja sāpju mazināšanos, var liecināt par to, ka tie darbojas tievo zarnu proksimālās daļas robežās – tieši tur, kur pankreatīnu proteāzes spēj inhibēt ADz sekrēciju. Daži autori to, ka pankreatīns zarnās šķīstošās kapsulās sāpju mazināšanai nav efektīvs, izskaidro ar to, ka tas mēdz atbrīvoties no kapsulām ārpus tievo zarnu proksimālās daļas, tāpēc nespēj inhibēt ADz sekrēciju [210]. Otrs būtisks moments – daudzos pētījumos, kuros neapstiprinājās pankreatīna pretsāpju efekts pacientiem ar HP, tika lietotas lielas enzīmu devas. Piemēram, *Mössner* pētījumā pacienti saņēma 10 000 SV proteāžu dienā, kas ir liela enzīmu deva. Ir ziņojumi, kuros pankreatīni zarnās šķīstošās kapsulās nemazināja HCK līmeni. Daži autori izskaidro šo faktu ar to, ka ļoti augstas pankreatīna devas var nevis inhibēt, bet stimulēt pankreatisko sekrēciju liela enzīmu satura dēļ, jo gremošanas enzīmi ir proteīni [211].

Treškārt, visos pētījumos atšķirīgi novērtēja sāpju intensitāti un raksturu. Dažos pētījumos lietoja vizuālo analoģu skalu (VAS), aprakstošā rakstura sāpju kritērijus, nepieciešamību lietot analgētiskos līdzekļus un citas metodes, tāpēc pētījumu rezultātus ir grūti salīdzināt.

Ceturtkārt, visos minētajos pētījumos ārstēšanas ilgums ir atšķirīgs – no divām nedēļām līdz astoņiem mēnešiem.

Piektkārt, minētajos pētījumos novēroja diezgan stipru placebo efektu uz sāpēm – līdz pat 40%, kas ir paradokšāls rezultāts, jo ir zināms, ka HP sāpes grūti padodas terapijai. Daļēji augstu placebo efektu var pamatot ar to, ka atsevišķos pētījumos starp aktīvu terapiju un placebo nebija perioda starp pankreatīna un placebo lietošanu [207, 208], kaut arī ir zināms, ka pankreatīnu efekts uz ADz sekrēciju var saglabāties līdz pat trim dienām [148]. Tādējādi šo pētījumu secinājumi var nebūt objektīvi. Lai noskaidrotu medikamenta efektu, to salīdzina ar placebo (placebo efektam ir jābūt tuvu nullei). Ir zināms, ka dažreiz placebo mēdz būt multipli efekti atkarībā no slimības un pacienta stāvokļa. Izteiktu placebo efektu novēroja, piemēram, ārstējot depresiju un kairinātās zarnas sindromu, bet, ārstējot infekciju slimības un hiperglikēmiju, placebo efekts bija zems. Kairinātās zarnas sindroma pētījumā uzmanīga ārsta attieksme pret pacientu

paaugstināja placebo efektu [212]. Pēdējā laikā rodas pētnieku bažas par dubultaklu pētījumu ticamību, kas ir saistīts ar to, ka, iespējams, šajos pētījumos pacienti var gaidīt terapeitisko efektu jau tāpēc vien, ka pacients var justies labāk no paša fakta, ka viņš piedalās pētījumā [213].

Ir svarīgi, ka HP pētījumos liela daļa pacientu lieto alkoholu, šie pacienti bieži ir satraukti, ieprogrammēti uz neveiksmīgu rezultātu un netic pozitīvam iznākamam [214]. Minētie fakti var mākslīgi mazināt pankreatīnu analgētisko efektu. Ņemot vērā minētos argumentus, var uzskatīt, ka pankreatīnu nespēja sniegt pret sāpju efektu pacientiem ar HP nav pierādīta. Jāpiebilst, ka dažas nacionālās HP ārstēšanas vadlīnijas rekomendē pankreatīnus abdominālo sāpju ārstēšanai [203, 204].

HP slimniekiem pankreatīnus lieto arī ADz eksokrīnās funkcijas substitūcijai, un šī indikācija ir vispāratzīta. Pašlaik nav vispāratzītu rekomendāciju par substitūcijas terapijas uzsākšanas laiku. Parasti indikācijas gremošanas enzīmu substitūcijai rodas, ADz sekrēcijai mazinoties līdz 10% no normas. Klīniski tas izpaužas ar ķermeņa masas zudumu. Lielāka problēma HP slimniekiem ir taukvielu malabsorbcija, jo lipāzes deficīts rodas pirmais un attīstās straujāk par proteāžu un amilāzes deficītu. Apmierinošai taukvielu absorbcijai rekomendē līdz 25 000–40 000 SV lipāzes katrā standarta ēdienreizē un 15 000–25 000 SV lipāzes uzkodai. Turklāt rekomendējamās pankreatīna devas parasti mazina steatoreju par 50%, bet reti to likvidē. Pankreatīnu uzņemšana ēšanas laikā ir labākais to lietošanas veids [215].

Ir zināmas trīs pankreatīnu formas: 1) pankreatīni, kas nav pārklāti ar kapsulām, 2) pankreatīni, kas ir pārklāti ar zarnās šķīstošām kapsulām, un 3) mikrokapsulētie pankreatīni, kas ir pārklāti ar zarnās šķīstošām kapsulām. Nepārklātie pankreatīni mazina abdominālās sāpes un steatoreju vairāk nekā pankreatīni, kas ir pārklāti ar zarnās šķīstošām kapsulām. Šo faktu izskaidro ar to, ka nepārklātie enzīmi darbojas tieši divpadsmitpirkstu zarnā, bet pārklāto pankreatīnu atbrīvošanās mēdz notikt ārpus tās. Nepārklātie enzīmi daļēji inaktivējas gastroduodenālā tranzīta laikā, denaturējoties HCl ietekmē un hidrolizējoties kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas proteāžu ietekmē. Turklāt pacientiem ar HP bieži novēro gastroparēzi, kas var būtiski mazināt pankreatīnu aktivitāti. Pankreatīni zarnās šķīstošās kapsulās tika radīti, lai pārvarētu šos trūkumus. Taču pētījumos pankreatīni zarnās šķīstošās kapsulās nemazināja HP sāpes, jo atbrīvojās no kapsulām *jejunum* un *ileum*, kur proteāzes nespēj inhibēt ADzsekrēciju un

tikai daļēji mazina malabsorbciju. Enzīmi no zarnās šķīstošām kapsulām atbrīvojas, kad vides pH pieaug vismaz līdz 5,5–6,0.

Pētījumos ir piedāvāti daži skaidrojumi, kāpēc pankreatīni zarnās šķīstošās kapsulās nav efektīvi sāpju un steatorejas mazināšanā. Pacientiem ar HP kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas pH pieaug uzreiz pēc ēšanas, jo saturs atšķaidās ar barību. Pēc tam pH atkal uz 40 minūtēm krītas līdz 4,0. Tas nozīmē, ka lipāze, kas paguvusi atbrīvoties no kapsulas, ātri inaktivējas. Pacientiem ar HP bieži ir traucēta ADz bikarbonātu sekrēcija, tāpēc divpadsmitpirkstu zarnas pH līmenis tik ilgi paliek zems un enzīmi atbrīvojas no kapsulām *jejunum* un *ileum*. Ja vides pH ir 5,0–5,5, enzīmi atbrīvojas no kapsulas lēnāk, un divu stundu laikā enzīmu aktivitāte sasniedz tikai 13%–40%, bet, ja vides pH ir 6,0, jau 15 minūšu laikā enzīmu aktivitāte ir aptuveni 90% [216]. Pankreatīni zarnās šķīstošās kapsulās var aizkavēties kuņģī vairākas stundas pēc ēšanas [217]. Šo problēmu atrisināja mikrokapsulētie pankreatīni zarnās šķīstošās kapsulās, bet nav skaidrs, vai šī tipa pankreatīni ir pārāki par citiem HP sāpju un malabsorbcijas ārstēšanai. Pašlaik Latvijā un lielākajā daļā Eiropas valstu nav pieejami pankreatīni, kas nav pārklāti ar zarnās šķīstošām kapsulām (angl. *non-enteric coated pancreatin*).

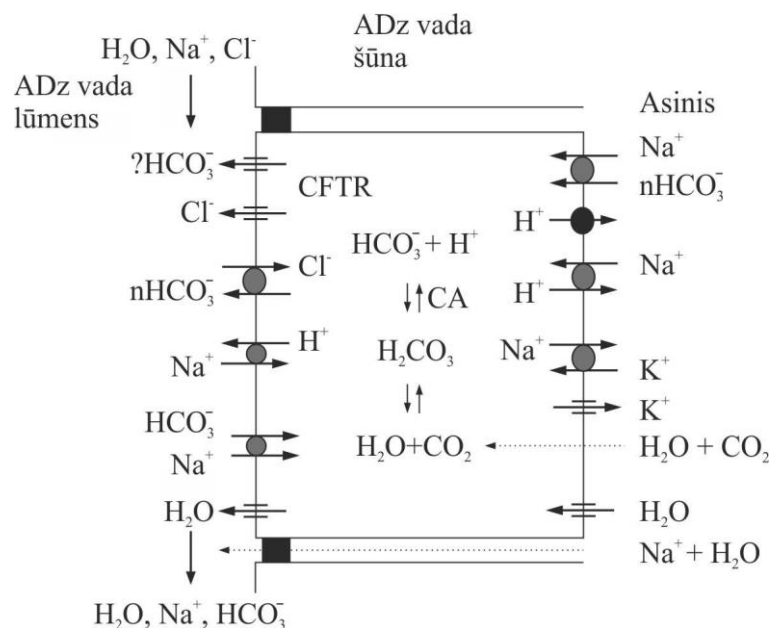
2.8.2. Protonu sūkņa inhibitoru loma hroniska pankreatīta terapijā

Protonu sūkņa inhibitoru (PSI) lietošanu pacientiem ar HP rekomendē gadījumā, ja pankreatīna monoterapija nemazina steatoreju [202] un sāpes [218]. Pacientiem ar HP, kas saņēma ADz eksokrīnās funkcijas substitūciju ar ADz enzīmiem, kuņģa sālsskābes (HCl) produkcijas supresija nozīmīgi mazināja steatoreju, jo spēja nodrošināt, ka divpadsmitpirkstu zarnas pH ir augstāks par 4,0 [219]. Papildu ieguvums no HCl produkcijas supresijas ADz eksokrīnās funkcijas substitūcijā ir tāds, ka HP pacientiem zema divpadsmitpirkstu zarnas pH gadījumā notiek žultsskābju precipitācija, kā rezultātā lipīdu emulģēšanās divpadsmitpirkstu zarnā ir vājāka, un tas traucē efektīvai lipāzes darbībai un lipīdu absorbcijai.

PSI lietošanai pacientiem ar HP ir vēl arī citi pozitīvi ieguvumi. Pirmkārt, tie mazina HCl sekrēciju kuņģī, mazinot kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas satura tilpumu un paaugstinot kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas pH, kā rezultātā mazinās pankreatīnu inaktivācija. Otrkārt, paaugstināta divpadsmitpirkstu zarnas satura pH un reducēta

tilpuma dēļ notiek S produkcijas mazināšanās, kas izraisa bikarbonātu un ūdens produkcijas mazināšanos ADz vadu šūnās, kā rezultātā mazinās spiediens ADz vados un parenhīmā. Tādējādi, pielietojot PSI, teorētiski var mazināt gan ADz enzīmu, gan bikarbonātu un ūdens produkciju. Treškārt, pacientiem ar HP bikarbonātu un ūdens produkcijas mazināšanu teorētiski var sasniegt ar ADz vadu šūnu protonu pārvešanu saistītas H^+/K^+ -ATF-āzes aktivitātes apspiešanu, lietojot protonu sūkņa inhibitoru preparātus.

Līdz galam nav skaidri ADz vadu šūnu sekrēcijas mehānismi. ADz vadu šūnu sekrēcijas modeļos šīm šūnām ir divas funkcijas – recīprokā Cl^-/HCO_3^- apmaiņa un ūdens sekrēcija [220, 221]. Kaut arī šajos modeļos ir daži trūkumi (nespēja nodrošināt sekrētā par 70 mmol/l lielāku HCO_3^- koncentrāciju, nav bazolaterālās membrānas Cl^-/HCO_3^- apmaiņtāja u. c.), ir zināms, ka šajā procesā piedalās vadu šūnu 1) bazolaterālās membrānas Na^+/H^+ apmaiņtājs, Na^+/HCO_3^- kotransportieris un Cl^-/HCO_3^- apmaiņtājs un 2) luminālās membrānas Cl^-/HCO_3^- apmaiņtājs, Na^+/H^+ apmaiņtājs un Na^+/HCO_3^- kotransportieris (2.3. attēls).

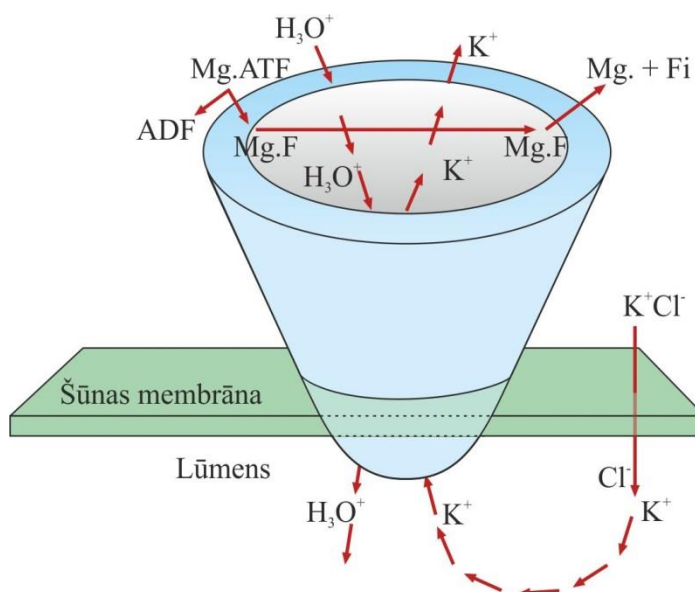


2.3. att. Bikarbonātu transports caur ADz vadu šūnas membrānu [221]

HCO_3^- transports caur ADz vadu šūnām ir atkarīgs no aktīvā transportiera – Na^+/K^+ ATF-āzes, kas ir protonu sūknis. H^+/K^+ ATF-āzes pieder pie lielas P-ATF-āžu klases. Kuņģa parietālo šūnu Na^+/K^+ ATF-āzes var radīt lielu H^+/CO_3^- gradientu, un tas ir galvenais kuņģa HCl sekrēcijas nosacījums. Kuņģa HCl sekrēcijas laikā H^+/K^+ ATF-

āzes ražo H^+ un sekretē to kuņģa lūmenā. Paralēli ar šo procesu intracelulāri rodas OH^- , kas reaģējot ar CO_2 , pārvēršas HCO_3^- . Kuņģa parietālo šūnu bazolaterālās membrānas Cl^-/HCO_3^- apmainītājs apmaina intracelulāru HCO_3^- pret ekstracelulālu Cl^- (2.4. attēls). Na^+/K^+ ATF-āzes sastāv no divām transmembrānām subvienībām: divām katalītiskām α -subvienībām un divām regulācijas β -subvienībām. Ir kuņģa un nekuņģa sūkņa α -subvienības; kuņģa α -subvienības kodē ATP4A gēns un nekuņģa α -subvienības – ATP12A gēns. Kuņģa sūkņa α -subvienības sastāv no desmit transmembrānu segmentiem un lielas citoplazmas daļas, kas satur ATF saistošas, fosforilēšanas un enerģijas pārnese vietas [222].

Nesenā vācu zinātnieku pētījumā [3] atklāta H^+/K^+ ATF-āžu esamība žurku ADz vadu šūnās. *Novak* un kolēģi atklāja kuņģa un nekuņģa protonu sūkņus ADz vadu šūnās un pierādīja šo protonu sūkņu α - un β -subvienību esamību mRNS un proteīnu līmenī. H^+/K^+ -ATF-āzes lokalizējas uz ADz vadu šūnu apikālās membrānas un S ietekmē nodrošina HCO_3^- sekrēciju vadu lūmenā. Turklāt mazie ADz vadi sekretē HCO_3^- daudz vairāk nekā lielie. ADz vados ir pierādīts invertais H^+/K^+ -ATF-āzes darbības mehānisms, kas ir pretēji kuņģa parietālo šūnu sekrēcijas mehānismam. Šis invertais mehānisms paredz H^+ sekrēciju interstīcijā, bet HCO_3^- sekrēciju – vadu lūmenā. *Novak* un kolēģu pētījumā ir pierādīta PSI spēja par 86% inhibēt S inducēto transcelulāro H^+/CO_3^- transportu žurku ADz vadu šūnās.



2.4. att. Kuņģa protonu sūkņa darbības mehānisms

PSI ir benzimidazola atvasinājumi. PSI ietekme uz kuņģa sekrēciju ir labi izpētīta. PSI ir priekšzāles, kas aktivējas skābā parietālo šūnu kanāliņu vidē. PSI ar asinīm tiek nogādāts kuņģa gļotādā, šķērso parietālo šūnu membrānas un ieiet citosolā. PSI veido sulfenskābi, kas ar kovalentām saitēm pievienojas protonu sūkņa α -subvienības H^+/K^+ATF -āžu sulfhidrilgrupām, veidojot neatgriezenisku kompleksu; tā rezultātā attīstās H^+ un K^+ apmaiņas blokāde un apstājas HCl sekrēcija. HCl sekrēcija atjaunojas vidēji pēc 5 dienām jauno H^+/K^+ATF -āžu sintēzes rezultātā. Biežāk lietotie PSI ir omeprazols, lansoprazols, esomeprazols, pantoprazols. Katram PSI ir specifiska piesaistīšanās vieta pie ATF-āzēm, tāpēc dažādu PSI iedarbība ir nedaudz atšķirīga.

Omeprazols iedarbojas jau pirmās stundas laikā, bet maksimālais efekts attīstās pēc 2 stundām. Viena dienas deva nomāc dienas un nakts HCl sekrēciju jau 3.–4. ārstēšanas dienā, nodrošinot, ka kuņģa pH līmenis zemāks par 4 vismaz 17 stundas. Omeprazols ir efektīvs līdzeklis HCl produkcijas nomākšanai daudzu slimību gadījumā. Kuņģa čūlas ārstēšanai to lieto pa 20 mg vienu reizi dienā 8 nedēļas. Divpadsmitpirkstu zarnas čūlas ārstēšanai lieto 20 mg vienu reizi dienā 4 nedēļas, bet smagas divpadsmitpirkstu zarnas čūlas gadījumā deva ir lielāka – 40 mg vienu reizi dienā. *Helicobacter pylori* eradikācijas terapijai omeprazolu lieto kombinācijā ar antibakteriāliem līdzekļiem, turklāt omeprazola deva šajā gadījumā arī ir lielāka – 20 mg divas reizes dienā kombinācijā ar 500 mg klaritromicīna divas reizes dienā un 1000 mg amoksicilīna divas reizes dienā 7 dienas. Zolindžera–Elisona sindroma gadījumā omeprazola deva arī ir liela – 60–120 mg vienu reizi dienā. Gastroezofageālā atvīļņa slimības gadījumā parastā omeprazola deva ir 20 mg vienu reizi dienā 4 nedēļas, bet smagas slimības gadījumā lieto 40 mg vienu reizi dienā 8 nedēļas. Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlas un eroziju gadījumā, kas ir attīstījušās pēc NSPL lietošanas, omeprazola deva ir 20 mg vienu reizi dienā 4 nedēļas, bet nepieciešamības gadījumā ārstēšanas kursu var pagarināt līdz 8 nedēļām. Ir dati, ka pacientiem, kas saņem ilgstošu NSPL terapiju, omeprazola lietošana ir arī peptisko čūlu profilakse, respektīvi, pacientiem, kuri saņēma omeprazolu 20 mg devā, peptiskās čūlas novēroja 4,7% gadījumu, un pacientiem, kas saņēma placebo, – 16,7% gadījumu [223].

Blakusparādības omeprazola lietošanas gadījumā rodas reti un biežāk ir saistītas ar ilgstošu tā lietošanu [224]. Ir ziņojumi, ka ilgstoša PSI terapija paaugstina B_{12} vitamīna un dzelzs deficīta, hipokalciēmijas, hipomagniemijas, osteoporozes un kaulu lūzumu risku, taču lielā daļā pētījumu [225, 226] šie dati nav apstiprināti. Ir bažas, ka

hipergastrinēmija omeprazola darbības rezultātā var izraisīt gastrointestinālā trakta adenomu attīstību, taču pētījumos hipergastrinēmija nepaaugstināja kolorektālā vēža risku [227]. Ir maz datu par iespējamu hipergastrinēmijas asociāciju ar kuņģa vēzi, bet par tās asociāciju ar aizkuņģa dziedzera vēzi datu vispār nav. PSI var paaugstināt respiratoro un zarnu infekciju risku [228], un būtu nepieciešams veikt tālākus prospektīvos pētījumos šo risku apstiprināšanai. Ir ziņojumi, ka retos gadījumos omeprazols var izraisīt tādas īslaicīgas blakusparādības kā galvassāpes, vēdersāpes, sliktu dūšu, vemšanu, flatulenci un caureju. Ir atsevišķi ziņojumi, ka šo simptomu biežums nepārsniedz 2–3%, taču precīzu datu nav. Pašlaik nav šaubu par PSI efektivitāti ārstēšanas iznākuma uzlabošanā pacientiem ar peptisku kuņģa čūlu, GEAS un NPIL inducētu gastropātiju [229]. Gandrīz visi nelabvēlīgie PSI efekti rodas, lietojot omeprazolu ilgāk par vienu gadu. Turklāt visus šos efektus var novērst.

Kaut arī visi dati par to, ka PSI lietošana var izraisīt blakusparādības, ir iegūti klīniskos novērojumos, taču ir zināms, ka šo pētījumu rezultāti var nebūt droši, jo pārsvarā tie bijuši retrospektīvi un nav paredzējuši eksperimentu veikšanu.

Pacientiem ar hronisku pankreatītu PSI lietošanā ir nozīmīgi panākumi. Ir nepieciešami pētījumi, lai pacientiem ar hronisku pankreatītu noskaidrotu PSI lietošanas ieguvumus ADz vadu šūnu sekrēcijas nomākšanai.

2.8.3. Nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu loma hroniska pankreatīta terapijā

NSPL ir izvēles līdzekļi hroniska pankreatīta vēdersāpju ārstēšanā [5, 202, 203, 204]. NSPL ir liela medikamentu grupa, kas ir ļoti heterogēna. Pašlaik ir zināmi vairāk nekā 1000 dažādu NSPL. Pateicoties plašam iedarbības spektram, NSPL lieto daudzu slimību gadījumā. Tieši tāpēc NSPL efekti ir labi izpētīti. Lielākā daļa NSPL ir skābes vai to atvasinājumi, un, iespējams, tāpēc tie spēj uzkrāties iekaisuma perēklī.

Ir zināmi vairāki NSPL darbības mehānismi un efekti, kas ietekmē iekaisumu, imūno atbildi, asins, nieru un reproduktīvo funkciju. Viens no galvenajiem NSPL darbības mehānismiem ir ciklooksigenāzes (COX) inhibīcija. COX enzīmu sistēma darbojas daudzos organisma audos, kas izskaidro to, kādēļ NSPL piemīt tik plašs efektu spektrs. COX-1 un COX-2 ir COX izoenzīmi, kas piedalās prostaglandīnu (PG), prostaciklīnu un tromboksānu sintēzē. COX katalizē arahidonskābes pārvēršanos par PG H₂, kas ir citu PG, prostaciklīnu un tromboksānu prekursors. COX-1 ir konstitutīvs

enzīms, kas nodrošina svarīgas fizioloģiskās funkcijas: mazina kuņģa HCl sekrēciju, pastiprina kuņģa gļotu sintēzi, ietekmē trombocītu funkciju, piedalās nieru mikrocirkulācijas uzturēšanā, kā arī vēl citas. COX-2 sāk darboties iekaisuma gadījumā. Citokīnu un augšanas faktoru ietekmē makrofāgi, fibroblasti, gludās muskulatūras, endoteliālās un citas šūnas sintezē COX-2. COX-2 darbības rezultātā rodas iekaisuma PG.

Prostaglandīniem ir daudz funkciju. Tie var ietekmēt enzīmu funkcijas, hormonu sintēzi un to efektu uz dažādiem orgāniem un audiem. Parasti viens šūnu tips producē vienu PG tipu, bet orgānos un audos darbojas dažāda tipa PG, kas ir antagonisti. Tieši no PG un antagonistu līdzsvara ir atkarīgs orgānu un audu stāvoklis – normāls vai patoloģisks. PG regulē bronhu, asinsvadu, urīnizvadsistēmas un gastrointestinālā trakta gludās muskulatūras tonusu, aizsargā gastrointestinālā trakta gļotādu, regulē ķermeņa temperatūru un citas funkcijas. Iekaisuma PG ir iekaisuma mediatori, kas uzkrājas iekaisuma perēklī un izraisa sīko asinsvadu paplašināšanos, tūsku, eksudāciju un leukocītu migrāciju. Tieši COX-2 darbības rezultātā rodas visas klasiskās iekaisuma pazīmes: sāpes, apsārtums, audu tūska, siltuma sajūta un orgāna funkcijas traucējumi. PG pastiprina sāpju receptoru jutību, kā arī hipotalāma termoregulācijas centru jutību pret endogēniem pirogēniem (IL-1).

Bez COX inhibīcijas NSPL novērš arī šūnu struktūru bojājumu, stabilizējot šūnu un lizosomu membrānas, kā rezultātā mazinās kapilāru caurlaidība un eksudācija. Stabilizējot lizosomu membrānas, NSPL novērš ekstracelulārā matricas komponentu (kolagēna un proteoglikānu) bojājumu.

NSPL nomāc lipīdu peroksidēšanos un brīvo radikāļu produkciju. Viens no brīvo radikāļu avotiem ir arahidonskābes metabolisms. Arahidonskābes metabolīti izraisa neitrofīlu un makrofāgu migrāciju iekaisuma perēklī. NSPL nomāc glikolīzi iekaisuma perēklī, tādējādi mazinot iekaisuma perēkļa apgādi ar enerģiju.

NSPL inhibē arī histamīna un serotonīna atbrīvošanos un bloķē histamīna efektus: gludās muskulatūras spazmu, kapilāru paplašināšanos, asiņu sastrēgumu kapilāros, audu tūsku un citus.

Svarīgs NSPL darbības mehānisms ir bradikinīna produkcijas inhibīcija, kā rezultātā mazinās arahidonskābes produkcija. Turklāt NSLP bloķē bradikinīna efektus: mikrocirkulācijas traucējumus, kapilāru paplašināšanos un citus.

NSPL sniedz arī citostātisku efektu, nomācot šūnu proliferāciju un fibrozi.

Ir zināmi vairāki klīniskie NSPL efekti. Tie mazina iekaisumu, sāpes, ķermeņa temperatūru, trombocītu agregāciju un ietekmē imūno sistēmu. NSPL lietošanai ir vairākas indikācijas – dažādas etioloģijas sāpju sindromi, reimatoloģiskas slimības, nereimatoloģiskas locītavu un muskuļu slimības, neiroloģiskas slimības (neiralģiskas sāpes, saknīšu sindroms) un citas. NSPL ir kontrindicēti kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas čūlas paasinājuma vai gremošanas trakta slimību (hroniska gastrīta, enterīta, kolīta), smagu aknu un nieru slimību, kā arī smagas sirds mazspējas gadījumos. Selektīvie COX-2 inhibitori ir kontrindicēti pacientiem ar sirds išēmisko slimību, cerebrovaskulārām slimībām un perifēro artēriju slimību. Selektīvie COX-2 inhibitori ar piesardzību jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir sirds mazspēja, kreisā kambara disfunkcija, hipertensija, kā arī pacientiem ar jebkādas citas etioloģijas tūsku un sirds mazspējas riska faktoriem. NSPL ir kontrindicēti arī gadījumos, kad ir paaugstināta jutība pret konkrēto preparātu. Ar piesardzību NSPL lieto bronhiālās astmas gadījumā.

Tāpat kā jebkurai medikamentu grupai, NSPL piemīt arī nelabvēlīgo reakciju riski. Gastrointestinālo notikumu riski daudz augstāki ir neselektīviem COX-2 inhibitoriem. Gastrointestinālā trakta gļotādas erozijas un čūlas, perforācijas un asiņošanu rada protektīvā gļotādas slāņa bojājums, vazokonstrikcija ar audu išēmiju un epitēlija nekroze. Turklāt šīs komplikācijas bieži ir klīniski asimptomātiskas, īpaši gados vecākiem slimniekiem. Bieži šie bojājumi ir endoskopiskās izmeklēšanas atradnes.

Faktori, kas liecina par paaugstinātu neselektīvo NSPL gastrointestinālo risku:

- par 60 gadiem lielāks pacienta vecums;
- gastrointestinālie notikumi anamnēzē;
- vienlaicīga NSPL un glikokortikosteroīdu lietošana;
- vienlaicīga divu un vairāku NSPL lietošana;
- vienlaicīga NSPL un antikoagulantu lietošana;
- lielas NSPL devas;
- ilgstoša NSPL terapija;
- alkohola lietošana, smēķēšana.

Lielāki riski ir pierādīti piroksikamam, ketoprofenam un tolmetinam.

Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīts, ka, lai rastos gastrointestinālās gļotādas bojājums, ir nepieciešama abu izoenzīmu – COX-1 un COX-2 – inhibīcija [230], bet viena COX izoenzīma selektīvā inhibīcija neizraisa gastrointestinālo bojājumu. Tāpēc

augsti selektīviem COX-2 inhibitoriem šīs komplikācijas nav raksturīgas. Neselektīvo NSPL gastrointestinālos riskus ir iespējams novērst vai mazināt, lietojot gastroprotektīvos līdzekļus – PSI, H2RA un prostaglandīnu analogus. PSI efektīvi mazina NSPL izraisīto nevēlamo klīnisko simptomu un endoskopisko atradņu biežumu. Klīnisko pētījumu rezultāti rāda, ka PSI ir efektīvāki par H2RA un misoprostolu NSPL inducēto gastrointestinālo notikumu profilaksei [231, 232]. Dīvos klīniskos pētījumos [233, 234] ir salīdzināta augsti selektīvo COX-2 inhibitoru un neselektīvā NSPL un PSI kombinācijas drošība gastrointestinālo notikumu profilaksē. Abos divos pētījumos terapijas rezultātos atšķirības nekonstatē. Tas nozīmē, ka pacientiem ar hroniskām sāpēm un paaugstinātu gastrointestinālo risku COX-2 inhibitora terapija ir pieņemama, taču ir dārgāka par neselektīvā COX inhibitora un PSI kombināciju.

NSPL kā medikamentu grupai piemīt kardiovaskulāro notikumu riski, kas ir atšķirīgi neselektīviem un selektīviem COX-2 inhibitoriem. Literatūras dati liecina, ka kardiovaskulāro notikumu riski izteikti augstāki ir selektīvajiem COX-2 inhibitoriem. Iespējamie selektīvo COX-2 inhibitoru kardiovaskulāro risku mehānismi ir:

- sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena paaugstināšanās;
- tūskas;
- sirds mazspējas veicināšana;
- prostaciklīnu un tromboksāna A2 līdzsvara traucējumi ar trombožu attīstību;
- aterosklerotisko pangu nestabilitātes veicināšana;
- miokarda išēmiskās aizsardzības (angl. *preconditioning*) pavājināšanās.

Minētie mehānismi var novest līdz fatālam un nefatālam miokarda infarktam, cerebrālam infarktam un nāvei. Augsti selektīvo COX-2 inhibitoru kardiovaskulārie riski ir analizēti lielos prospektīvos randomizētos pētījumos – VIGOR [235, 236], APPROVE [237] un TARGET [238] –, kā rezultātā 2004. gadā rofekoksibu atsauca no tirgus paaugstināta relatīvā kardiovaskulārā riska dēļ.

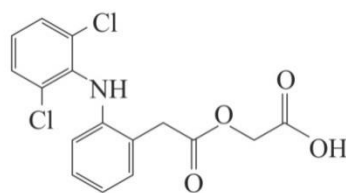
Selektīvo un neselektīvo COX-2 inhibitoru drošību un kardiovaskulāros riskus ir mēģināts noskaidrot arī 2011. gadā veiktā lielā publicēto klīnisko un epidemioloģisko pētījumu un datu bāzes metaanalīzē [239]. Šajā metaanalīzē secināts, ka 1) visiem NSPL piemīt kardiovaskulāro notikumu riski, turklāt šie riski neselektīviem un selektīviem COX-2 inhibitoriem ir līdzīgi, un 2) visiem NSPL piemīt kardioresnālie efekti, taču to pakāpe ir atkarīga no preparāta devas un terapijas ilguma. Taču minētajā NSPL drošības metaanalīzē var saskatīt dažas problēmas un ierobežojumus. Pirmkārt,

metaanalīzē bija mēģināts noskaidrot tikai septiņu NSPL – naproksēna, ibuprofēna, diklofenaka, celekoksība, etorikoksība, rofekoksība un lumirakoksība – riskus. Otrkārt, metaanalīzes secinājumu precizitāte ir atkarīga no izanalizēto pētījumu kvalitātes. Treškārt, visi šīs metaanalīzes secinājumi attiecas tikai uz ilgstošu – ilgāku par vienu gadu – NSPL terapiju. Ceturtkārt, reālo kardiovaskulāro notikumu (miokarda infarkta, cerebrālā infarkta un nāves gadījumu) skaits bija ļoti mazs, taču metaanalīzes rezultātā bija secinājums, ka NSPL kardiovaskulārie riski ir paaugstināti. Jāatzīmē, ka visi secinājumi tika izdarīti uz relatīvā riska aprēķināšanas pamata, turklāt paaugstinātā relatīvā riska sliekšņa rādītājs bija 1,3. Piektkārt, daļa no izanalizētajiem pētījumiem bija t. s. novērojuma (angl. *observational*) pētījumi, kas lielākoties bija retrospektīvi. Sestkārt, ir pamats domāt, ka izanalizēto pētījumu populācijā kardiovaskulārie riski bija paaugstināti pamatslimības dēļ, jo šie pētījumi tika veikti pārsvarā pacientiem ar reimatoīdo artrītu un osteoartrītu. Minētās populācijas slimniekiem kardiovaskulārie riski kustību ierobežojumu dēļ mēdz būt augstāki. Iespējams, citās populācijās, tai skaitā HP populācijā, NSPL riski ir zemāki. Tādējādi esošie pierādījumi nav pietiekami, lai varētu apstiprināt paaugstinātu konvencionālo NSPL vai konkrētā NSPL kardiovaskulāro risku citās populācijās.

NSPL drošība nemitīgi tiek monitorēta daudzos līmeņos. Pēdējā lielā Eiropas Zāļu aģentūras 2012. gada pārskatā tika paziņots: nav noliedzams, ka neselektīvie NSPL var nedaudz paaugstināt trombožu riskus īpaši lielas devas un ilgstošas terapijas gadījumā [240]. Taču daudzu slimību gadījumā ieguvumi no NSPL lietošanas pārsniedz riskus ar nosacījumu, ka NSPL lieto mazās devās un īsu laiku.

Ir diezgan maz pētījumu, kas ir veltīti NSPL efektu analīzei tieši HP slimniekiem. Vienā no nesen veiktiem pētījumiem [4] secināts, ka sulindaks pacientiem ar HP mazina acināro šūnu zudumu, ADz parenhīmas infiltrāciju ar iekaisīgām šūnām un parenhīmas fibrozi. Šajā pētījumā pierādīts, ka sulindaks inhibē ADz zvaigžņšūnu aktivāciju ar gludās muskulatūras α -aktīna produkcijas mazināšanos.

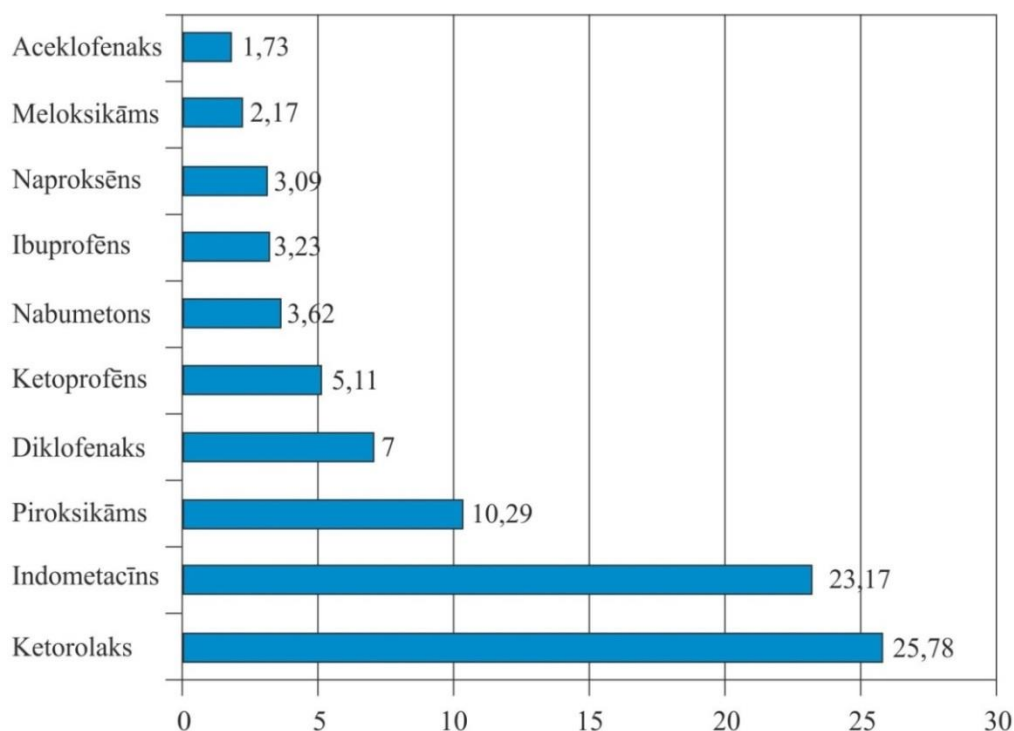
Aceklofenaks ir feniletikskābes derivāts (2.5. attēls), kas ātri un pilnīgi uzsūcas. Aceklofenaks gandrīz pilnīgi (līdz 99%) saistās ar seruma proteīniem un metabolizējas līdz 4'-hidroksiaceklofenaka, diklofenaka, 5-hidroksilaceklofenaka, 5-hidroksidiklofenāka, 4'-hidroksidiklofenaka un citiem metabolītiem. Aceklofenaks un tā metabolīti izdalās ar urīnu glikuronīdu veidā. Preparāta pusizdalīšanās periods ir 4 stundas, tāpēc aceklofenaks pieder pie īsas darbības NSPL.



2.5. att. Aceklofenaka ķīmiskā formula

Aceklofenaks inhibē abu COX izoenzīmus, taču ir relatīvi selektīvs COX-2 inhibitors: lai nomāktu 50% COX-2 un COX-1 aktivitātes, ir nepieciešama aceklofenaka koncentrācija attiecīgi $36 \times 10^{-3} \text{ mol/m}^3$ un $> 100 \times 10^{-3} \text{ mol/m}^3$ [241]. Aceklofenaks ir efektīvs sāpju sindroma ārstēšanai daudzu slimību – osteoartrīta [242], reimatoīdā artrīta, ankilozējošā spondilīta un citu – gadījumā. Preparātam ir izteikts analgētiskais efekts artrītu un saknīšu sindroma gadījumā, pie tam šo slimību gadījumā pacienti NSPL lieto ilgstoši. Mugurkaula, plecu, elkoņu, ceļu un pēdu locītavu iekaisuma gadījumā aceklofenaks ne tikai remdē sāpes, bet mazina tūsku un stīvumu [243, 244]. Aceklofenaks ir efektīvs ja ir muskuļu un skeleta traumas, dismenorejas sāpes un sāpes pēc epiziotomijas. Akūtu muguras sāpju gadījumā aceklofenaks bija tikpat efektīvs kā diklofenaks, taču aceklofenaks izteiktāk uzlaboja pacientu aktivitāti [245]. Aceklofenakam ir raksturīga laba panesamība, un tādas komplikācijas kā galvas reiboņi, ādas nieze un izsitumi rodas reti. Šī preparāta blakusparādību biežums pacientiem ar osteoartrītu ir salīdzināts ar placebo blakusparādību biežumu [246]. Aceklofenaka blakusparādību biežums, tai skaitā transamināžu līmeņa paaugstināšanās, ir būtiski mazāks, salīdzinot ar diklofenaku, naproksēnu, indometacīnu, piroksikamu un ketoprofēnu [247]. *Yanagawa* un kolēģi salīdzināja aceklofenaka, diklofenaka un placebo divu nedēļu kursu efektu attiecībā uz gastropātiju rašanos.

Šajā pētījumā viņi secināja, ka aceklofenaka lietošanas gadījumā gastropātijas rodas retāk nekā diklofenaka un placebo lietošanas gadījumā [248]. Aceklofenaks ir drošāks gastrointestinālo blakusparādību ziņā, salīdzinot ar daudziem citiem NSPL [249] (2.6. attēls).



2.6. att. NSPL inducētas augšējā gastrointestinālā trakta asiņošanas biežums [249]

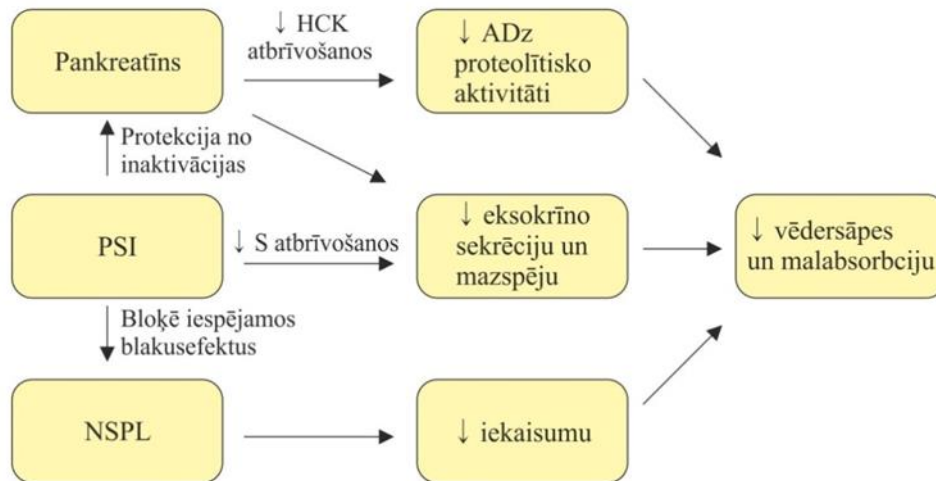
2.8.4. Hroniska pankreatīta kombinēta medikamentozā ārstēšana – PNP terapija

Ir izstrādāta HP patoģenētiski pamatota kompleksa medikamentozā ārstēšana, ko sauc par PNP terapiju (2.7. attēls). Šī terapija paredz pankreatīna (P), nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa (NSPL) un protonu sūkņa inhibitora (PSI) kombināciju.

P ir dzīvnieku ADz ekstrakta preparāti, to lietošanas mērķis ir samazināt HCK, tāpat tripsinogēna un citu ADz fermentu, izdalīšanos un aizstāt ADz fermentu trūkumu divpadsmitpirkstu zarnā. Pēc literatūras datiem, P piemīt analgētisks efekts [147, 205]. NSPL nodrošina analgētisku un pretiekaisuma efektu. PSI loma ir bloķēt kuņģa sālsskābes sekrēciju, paaugstināt kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas satura pH un mazināt kuņģa sulas un divpadsmitpirkstu zarnas satura tilpumu. Samazinātās divpadsmitpirkstu zarnas acidifikācijas un izstiepšanās dēļ mazinās ADz eksokrīnās sekrēcijas stimulācija. Paaugstināta divpadsmitpirkstu zarnas satura pH dēļ notiek S produkcijas samazināšanās, kas izraisa bikarbonātu un ūdens produkcijas mazināšanos. Paaugstināts divpadsmitpirkstu zarnas satura pH aizsargā P no sālsskābes izraisītās inaktivācijas. Šo procesu rezultātā mazinās spiediens ADz vados un ADz autolīze, līdz

ar to mazinās arī vēdersāpes. Terapija ar PSI sniedz arī gastroprotektīvu efektu, mazinot NSPL kaitīgo ietekmi uz gastrointestinālā trakta gļotādu.

PNP terapija balstās uz 3 principiem. Pirmais princips – katrs PNP kombinācijas komponents atsevišķi ietekmē sāpju mehānismus. Otrais princips – kombinējot divus vai trīs preparātus, PNP komponenti sinerģiski ietekmē HP patoģenētiskos mehānismus. Trešais princips – PSI bloķē iespējamās NSPL gastrointestinālās blakusparādības.



2.7. att. Hroniska pankreatīta PNP terapijas patoģenētiskais pamatojums (↓ – pazemina)

Lietojot PNP terapiju, var pamatoti cerēt uz efektīvu galvenā HP patoģenētiskā simptoma – vēdersāpju – mazināšanos, ADz iekaisuma pazīmju mazināšanos un eksokrīnās mazspējas korekciju. Hroniska pankreatīta PNP terapija ir racionāla, jo tā ir patoģenētiski pamatota, mēdz būt efektīva un droša.

3. DARBA MĒRĶIS, UZDEVUMI UN HIPOTĒZES

3.1. Darba mērķis

Izstrādāt jaunas HP klīniskās gaitas smaguma un aizkuņģa dziedzera izmaiņu smaguma novērtēšanas metodes un, lietojot pankreatīnu monoterapijā un kombinācijā ar protonu sūkņa inhibitoru, kā arī kombinējot pankreatīnu, protonu sūkņa inhibitoru un nesteroīdo pretiekaisuma līdzekli slimniekiem ar HP, noskaidrot efektīvāko no lietotās medikamentozās ārstēšanas variantiem.

3.2. Darba uzdevumi

1. Izstrādāt klīnisko pankreatisko indeksu (KPI) integrālai kvantitatīvai HP klīniskās gaitas smaguma novērtēšanai un pētīt KPI iespējas HP klīniskās gaitas smaguma un medikamentozās terapijas ietekmes novērtēšanai slimniekiem ar HP, kuri saņem pankreatīna monoterapiju (P terapiju), pankreatīna un protonu sūkņa inhibitora kombināciju (PP terapiju) un pankreatīna, protonu sūkņa inhibitora un nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa kombināciju (PNP terapiju).
2. Izstrādāt vizuālo pankreatisko indeksu (VPI) integrālai kvantitatīvai ADz strukturālo pārmaiņu novērtēšanai un pētīt VPI lietošanas praktisko lietderību slimniekiem ar HP P, PP un PNP terapijas gadījumā.
3. Pētīt P, PP un PNP terapijas ietekmi uz HP slimnieku sūdzībām un laboratorisko un radioloģisko izmeklējumu rezultātiem.
4. Pētīt P, PP un PNP terapijas ietekmi uz HP slimnieku dzīves kvalitāti.
5. Salīdzināt P, PP un PNP terapijas ietekmi uz HP slimnieka sūdzībām, uz laboratorisko un radioloģisko izmeklējumu rezultātiem, uz slimības klīniskās gaitas smagumu un uz dzīves kvalitāti, kā arī noskaidrot efektīvāko ārstēšanas veidu.

3.3. Darba hipotēzes

1. Integrāla kvantitatīva ķermeņa svara zuduma, abdominālo sāpju, steatorejas, defekāciju skaita, citu dispeptisko sūdzību, glikozes tolerances un dažu anamnēzes datu novērtēšana objektīvi atspoguļo HP klīniskās gaitas smagumu un medikamentozās terapijas efektivitāti.

2. Integrāla kvantitatīva ADz galviņas izmēra, echostruktūras nevienmērības, kalcinātu, *ductus pancreaticus* diametra, pseidocistu, ADz kontūru, peripankreatiskās fibrozes un konkrementu *ductus pancreaticus* lūmenā novērtēšana HP gadījumā objektīvi atspoguļo ADz strukturālo izmaiņu smagumu.
3. Slimniekiem ar HP pankreatīna, protonu sūkņa inhibitora un nesteroidā pretiekaisuma līdzekļa kombinācija ir efektīvāka, salīdzinot ar pankreatīna monoterapiju un pankreatīna kombināciju ar protonu sūkņa inhibitoru.

4. DARBA AKTUALITĀTE UN NOVITĀTE

4.1. Darba aktualitāte

Industriāli attīstītās valstīs saslimstība ar HP variē no 0,4% līdz 5% [18]. Šo slimību raksturo biežas kombinācijas ar ADz vēzi un augsti komplikāciju un mirstības rādītāji. HP izteikti samazina slimnieku darba spējas, sociālo aktivitāti, DzK un dzīvildzi. HP ilgu laiku noris latenti. Klīniskie simptomi un laboratorisko rādītāju rezultāti ir pārliecinoši tikai slimības paasinājuma periodos vai tad, ja slimība jau ir ilgi. Savlaicīga HP diagnostika un ārstēšana ir ļoti grūta, bet svarīga slimības progresēšanas apturēšanai. Precīzu datu par HP izplatību Latvijā nav. Akūta un hroniska pankreatīta gadījumus Latvijā uzskaita kopā. Alkohola lietošana un tabakas smēķēšana ir biežākie HP riska faktori. Atbilstoši Pasaules Veselības organizācijas datiem, alkohola lietošanas un tabakas smēķēšanas izplatība Latvijā atbilst vidējiem Eiropas rādītājiem, kur tie ir augstākie pasaulē [21–24].

Viena no aktuālākajām problēmām HP ārstēšanā ir tāda, ka trūkst precīzas un drošas slimības smaguma un terapijas efektivitātes novērtēšanas metodes. Daudzas pašlaik zināmas HP klasifikācijas atspoguļo slimības stadijas, nevis klīniskās ainas un gaitas smagumu, kaut arī HP klīnisko simptomu un ADz strukturālo izmaiņu smagums nosaka terapijas veida izvēli. Savukārt HP klīniskās klasifikācijas nav ērtas, un tās maz lieto HP klīniskos pētījumos un praksē. Pašlaik ir nepieciešama tālāka slimības klīniskās klasifikācijas pilnveidošana. Precīzai HP klasifikācijai kā instrumentam HP klīniskās gaitas smaguma noteikšanai ir jāsaturs kritēriji visu nozīmīgo slimības klīnisko simptomu, laboratorisko un radioloģisko rādītāju kvantitatīvai vai puskvantitatīvai novērtēšanai. Turklāt HP klasifikācijai ir jābūt ērtai un viegli pielietojamai. Tai ir jāspēj objektīvi atspoguļot gan HP aktivitāti jebkurā laikā, gan izmantotās slimības ārstēšanas efektivitāti. Pašlaik tāda HP klasifikācija vēl nav izstrādāta.

Pēdējos gados tiek piedāvātas dažādas HP medikamentozās terapijas metodes – ārstēšana ar ADz fermentu preparātiem, analgētiskajiem līdzekļiem, somatostatīna analogiem, antidepresantiem, antioksidantiem un citas. Bet klīnisko pētījumu rezultāti ir pretrunīgi. Tādējādi joprojām ir aktuāli HP racionālas terapijas jautājumi.

Šobrīd viena no populārākajām HP ārstēšanas metodēm ir terapija ar pankreatīniem, kuri, ietekmējot HCK, samazina ADz aktivitāti, sniedz analgētisku efektu un nodrošina eksokrīnās funkcijas substitūciju. Taču pankreatīnu analgētiskais

efekts HP slimniekiem nav apstiprināts visos pētījumos, un to var izskaidrot ar atšķirīgu pētījumu dizainu, pētījumu pacientu populāciju heterogenitāti, atšķirīgo pankreatīnu izmantošanu un citiem faktoriem. Pašlaik ir aktuāli noskaidrot HP slimnieku grupas, kurām pankreatīna analgētiskais efekts var būt pārliecinošs. Piemēram, pacientiem ar mazo vadu HP un saglabātu ADz eksokrīno sekrēciju pankreatīna analgētiskais efekts var būt augsts, jo šiem pacientiem pankreatīni pēc atgriezeniskās saites principa var sniegt inhibējošu efektu uz ADz eksokrīno sekrēciju. Tādējādi pankreatīnu iespējas HP abdominālo sāpju ārstēšanai pilnībā nav izmantotas.

Pankreatīni nesamazina S efektu – ADz bikarbonātu un ūdens produkciju. Šo efektu teorētiski var sasniegt ar ADz vadu šūnu protonu pārvešanu saistītās H^+/K^+ -ATF-āzes aktivitātes apspiešanu, lietojot protonu sūkņa inhibitoru preparātus. Nesenā pētījumā [3] ar žurku ADz vadiem tika demonstrēta S stimulētās bikarbonātu un ūdens produkcijas mazināšanās omeprazola ietekmē. Šis atklājums ir aktuāls arī HP ārstēšanai cilvēkiem. Tas nozīmē, ka protonu sūkņa inhibitoriem var būt plašāka loma HP medikamentozajā terapijā.

Viens no galvenajiem HP patofizioloģiskajiem mehānismiem ir ADz iekaisums, taču ir maz pētījumu par NSPL lomu HP terapijā. Pašlaik ir svarīgi turpināt pētījumus NSPL iespēju noskaidrošanai ne tikai abdominālo sāpju, bet arī ADz iekaisuma un fibrozes mazināšanai. Pašlaik nav skaidrs, vai NSPL lietošana ir droša pacientiem ar HP.

Ārstējot HP, pašlaik aktuāli ir noskaidrot, vai, vienlaicīgi ietekmējot HP trīs galvenos patoģenētiskos mehānismus – ADz proteolītiskās aktivitātes paaugstināšanos, iekaisumu un eksokrīno mazspēju –, var sasniegt labāku efektu HP klīniskās gaitas uzlabošanā. Pankreatīna, PSI un NSPL vienlaicīga kombinācija HP ārstēšanā ir patoģenētiski pamatota un var būt efektīvāka, salīdzinot ar pankreatīna monoterapiju un pankreatīna un PSI kombināciju. Ņemot vērā, ka pankreatīna, PSI un NSPL kombinētās terapijas lietderība un drošība pacientiem ar HP līdz šim nav pētīta, ir aktuāli veikt šāda tipa pētījumus.

DzK novērtēšana, objektīvi atspoguļojot HP pacienta pašsajūtu, var būt lietderīga terapijas efektivitātes novērtēšanas papildu metode. Pacientiem ar HP DzK novērtēšana ir veiksmīgi izmantota, novērtējot antioksidantu terapijas un ķirurģiskās ārstēšanas efektivitāti. HP pētījumos DzK novērtēšana ir aktuāla metode, kas palīdz nodrošināt vienotu pieeju ārstēšanas efektivitātes noskaidrošanai, lai šo pētījumu

rezultāti būtu salīdzināmi. Līdz šim Latvijā veikts maz pētījumu ar HP pacientu DzK novērtēšanu.

4.2. Darba novitāte

Pirmo reizi HP klīniskās gaitas un ADz strukturālo izmaiņu smaguma un medikamentozās terapijas efektivitātes novērtēšanai tiek lietotas speciāli izstrādātas kvantitatīvās metodes, izmantojot KPI un VPI. Pētījuma datu analīze apstiprināja, ka KPI ir objektīvs un valīds rādītājs HP klīniskās gaitas smaguma un medikamentozās ārstēšanas efektivitātes novērtēšanai un prognozēšanai. Pacienti ar HP VPI atspoguļo ADz strukturālo pārmaiņu smagumu un var būt lietderīgs, prognozējot nepieciešamību pēc ķirurģiskas ārstēšanas.

Pirmo reizi Latvijā un pasaulē ir veikts pētījums pankreatīna, PSI un NSPL kombinētās medikamentozās terapijas efektivitātes novērtēšanai pacientiem ar HP. Pirmo reizi pankreatīna, PSI un NSPL kombinētā medikamentozā terapija tiek teorētiski pamatota un pielietota HP slimniekiem, kuriem nav indikāciju ķirurģiskai un endoskopiskai ārstēšanai. Pētījuma datu analīze rāda, ka pankreatīna, PSI un NSPL kombinētā medikamentozā terapija pacientiem ar HP paasinājumu efektīvāk samazina vēdersāpes, vēdera izejas traucējumus, steatoreju, efektīvāk paaugstina ķermeņa masas indeksu, efektīvāk uzlabo slimības klīnisko gaitu un DzK, salīdzinot ar pankreatīna monoterapiju un pankreatīna kombināciju ar PSI.

Pirmo reizi Latvijā pacientiem ar HP pirms un pēc medikamentozās terapijas kursa tika novērtēta DzK, lietojot *EORTC QLQ-C30* un *QLQ-PAN26*.

Zinātnisko novitāti apliecina 15 zinātniskās publikācijas un 1 patents, kas reģistrēts Latvijas Republikas Patentu valdē. Par darba rezultātiem ziņots 4 starptautiskos kongresos un konferencēs un 4 Latvijas mēroga konferencēs.

5. MATERIĀLS UN METODES

5.1. Pētījuma dizains

Darbs ir izstrādāts Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Gastroenteroloģijas centrā no 2007. līdz 2013. gadam. Pētījums ir veikts ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komisijas atļauju un atbilst Eiropas Direktīvai „Teicamai klīniskai praksei” un „Helsinku deklarācijai”. Preparātus *Pangrol*, *Omeprazol* un *Airtal* pētījuma veikšanai daļēji ziedoja firmas *BERLIN-CHEMIE*, *OlainFarm* un *Gedeon Richter*. Prospektīvā kontroles randomizētā pētījumā pavisam tika izmeklēti 118 pacienti ar HP. Ārstēšanas ilgums bija 30 dienas. Uz atkārtotu izmeklēšanu ieradās 106 pacienti (89,8%), neieradās 12 pacienti, no kuriem 8 neieradās sakarā ar aizņemtību darbā, 1 pacientam pētījuma laikā diagnosticēja šizofrēniju, 1 pacientam ārstēšanas kursa beigās diagnosticēja ADz vēzi, 1 pacientam pētījuma laikā rādās indikācijas endoskopiskai ārstēšanai sakarā ar lielas ADz pseidocistas attīstību. Viens pacients neieradās uz atkārtotu izmeklēšanu, neizskaidrojot iemeslu.

Pacientu iekļaušanas kritēriji:

- pacienti ar apstiprinātu HP, kam nav nepieciešama ķirurģiskā un endoskopiskā ārstēšana;
- abu dzimumu pacienti vecumā no 20 līdz 76 gadiem;
- pacienta piekrišana piedalīties pētījumā.

Pacientu izslēgšanas kritēriji:

- pacienti ar ļaundabīgām slimībām;
- pacienti ar kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlu;
- pacienti ar asiņošanu no gremošanas trakta anamnēzē;
- pacienti ar smagām infekciju, aknu un nieru slimībām;
- pacienti ar akūtu cerebrālo un miokarda infarktu un izteiktu sirds mazspēju;
- pacienti ar psihiskām slimībām;
- pacienti, kas nepiekrīt atnest alkohola lietošanu pētījuma laikā.

HP diagnoze tika apstiprināta atbilstoši M-ANNHEIM klasifikācijas kritērijiem [190]. Pētījuma slimniekiem pirms ārstēšanas tika izslēgtas šādas indikācijas ķirurģiskai ārstēšanai: žultsvadu nosprostojums; divpadsmitpirkstu zarnas stenoze; kreisās puses portāla hipertensija; lielas pseidocistas; ascīts; hidrotorakss; sāpes, ko nevar mazināt ar medikamentozo terapiju. Pacientus sadalīja trijās grupās atkarībā no izmantotās

terapijas veida. Sākotnējo pacientu grupu raksturojumu sk. 5.1. tabulā. Pētījuma gaitā P un PP grupas bija kontroles grupas PNP grupai.

5.1. tabula

Pacientu sadalījums pētījuma grupās

Grupa	Terapija (30 dienas)	Pacientu skaits, n
P	<i>Pangrol</i> 25 000 SV – pa 1 kaps. 3 × dienā	20
PP	<i>Pangrol</i> 25 000 SV – pa 1 kaps. 3 × dienā <i>Omeprazols</i> 20 mg – pa 1 kaps. 2 × dienā	48
PNP	<i>Pangrol</i> 25000 SV – pa 1 kaps. 3 × dienā <i>Omeprazols</i> 20 mg – pa 1 kaps. 2 × dienā <i>Airtal</i> (aceklofenaks) 100 mg – pa 1 tab. 2 × dienā	38
Kopā		106

Katra *Pangrol* 25 000 kapsula satur cūkas ADz pulveri (pankreatīnu) zarnās šķīstošās kapsulās. Katras *Pangrol* 25 000 kapsulas lipāzes aktivitāte atbilst 25 000 EFV (Eiropas Farmakopejas vienībām), amilāzes aktivitāte – ne mazāk kā 22 500 EFV un proteāzes aktivitāte – ne mazāk kā 1250 EFV. *Pangrol* 25 000 ražotājs – *BERLIN-CHEMIE AG (MENARINI GROUP)*. Katra *Omeprazola* kapsula satur 20 mg omeprazola cietā želatīna kapsulā. Pētījumā lietoja AS „Olainfarm” ražoto *Omeprazolu*. *Airtal* ir apvalkotā tablete, kas satur 100 mg aceklofenaka (aceclofenacum), ražotājs – *Gedeon Richter*.

5.2. Pacientu izmeklēšana pirms un pēc terapijas kursa

Pirms un pēc vienu mēnesi ilga terapijas kursa pētījuma pacientiem veikti šādi izmeklējumi:

- pacienta sūdzību, t. sk. vēdersāpju, vēdera izejas traucējumu un apetītes novērtēšana; anamnēzes ievākšana; fizikālā izmeklēšana; KMI (kg/m^2);
- klīniskā asins analīze ar hemoglobīna, eritrocītu un leukocītu skaita, EGĀ noteikšanu (standarta metodes);
- bioķīmiskā asins analīze ar glikozes, kalcija, ASAT, ALAT, alfa amilāzes, UREA līmeņa noteikšanu (standarta metodes);
- kopprogramma ar steatorejas un slēpto asiņu izvērtēšanu (fēču mikroskopija, indikatora strēmelītes raudze);

- fēču elastāzes-1 līmeņa noteikšana (FE-1) (*ELISA* poliklonālo antivielu metode);
- vēdera dobuma USS un/vai DT;
- dzīves kvalitātes (DzK) novērtēšana, lietojot *EORTC QLQ-C30* un *QLQ-PAN26*.

Visiem pacientiem pirms ārstēšanas veikta FGDS. Visi izmeklējumi ir veikti Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Gastroenteroloģijas centrā, izņemot FE-1 noteikšanu. FE-1 noteikta Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Klīniskās imunoloģijas centra Imunoloģijas laboratorijā un *BIOCON* Imunoloģijas laboratorijā, lietojot firmas *BIOSEV Diagnostics* testu kvantitatīvai cilvēka fēču pankreātiskās elastāzes-1 (FE-1) noteikšanai fēcēs ar mērķi apstiprināt ADz eksokrīno mazspēju (*ELISA* poliklonālo antivielu metode). Saskaņā ar šo metodi FE-1 līmenis, kas $> 200 \mu\text{g/g}$, atbilst normai, $100\text{--}200 \mu\text{g/g}$ – mērenai ADz eksokrīnai mazspējai un $< 100 \mu\text{g/g}$ – smagai ADz eksokrīnai mazspējai.

Tauku noteikšanai fēcēs izmantoja modificētu fēču mikroskopiju pēc *Drumme*y un līdzautoru metodes [171]. Metodes metodika paredz nelielam fēču daudzumam (5 mm Ø) pievienot 2 pilienus 36% etiķskābes un 2 pilienus 1% *Sudan III* krāsvielas, sasildīt un noteikt tauku pilienu skaitu zem mikroskopa ar 400 reižu lielu palielinājumu. Saskaņā ar tauku hidroforām, fiziskām un ķīmiskām īpašībām, jo vairāk ir tauku pilienu un tie veidojas lielākā izmērā, jo vairāk tauku ir fēcēs. Metodes autori definē kā normu ≤ 20 tauku globulu 1 – 4 mkm Ø piecos redzes laukos (+); kā viegli paaugstinātu tauku daudzumu > 20 tauku globulu 1–8 mkm Ø (++); kā noteikti paaugstinātu tauku daudzumu > 20 tauku globulu 6 – 75 mkm Ø (+++). Gadījumā, ja tauki nosedza pilnus redzes laukus, steatoreju traktēja kā smagu (++++). Autores pētījumā taukus fēcēs novērtēja, lietojot šo metodi un pārveidojot + ciparos.

5.3. Vēdersāpju, vēdera izejas traucējumu un apetītes novērtēšana

Pacienti ārstēšanas laikā katru dienu vēroja vēdersāpes, vēdera izejas traucējumus un apetītes samazināšanos, ko atspoguļoja dienasgrāmatā pēc speciāli izstrādātiem kritērijiem (sk. 5.2. tab.). Analīzē katram rādītājam aprēķināja pirmo un pēdējo piecu dienu punktu summu. Vēdersāpju novērtēšanai izmantoja standarta 10 cm vizuālo analoģu skalu (VAS), analīzē izmantoja modificētos rezultātus atbilstoši stiprām, mērenām un vieglām sāpēm.

**Kritēriji pacientu vēdersāpju, vēdera izejas traucējumu un
apetītes samazināšanās novērtēšanai**

Simptoms	Simptoma smaguma pakāpe	Punktu skaits
Vēdersāpes pēc modificētās vizuālās analoģu skalas (VAS)	stipras sāpes (8–10 punkti pēc VAS)	3
	mērenas sāpes (4–7 punkti pēc VAS)	2
	viegla sāpes (1–3 punkti pēc VAS)	1
	sāpju nav	0
Vēdera izejas traucējumi	caureja	2
	aizcietējums	1
	normāla vēdera izeja	0
Apetītes samazināšanās	ir	1
	nav	0

5.4. Klīniskais pankreātiskais indekss

Klīniskais pankreātiskais indekss (KPI) tika izstrādāts HP klīniskās gaitas smaguma kvantitatīvai novērtēšanai (sk. 5.3. tab.). KPI balstās uz HP gaitas smaguma kritēriju formalizēšanu. KPI nosaka ārsts, izmantojot anamnēzes un objektīvās izmeklēšanas datus.

KPI ietvaros ārsts novērtē un summē šādas HP smaguma pazīmes: operāciju skaits sakarā ar HP anamnēzē, ambulatorās ārstēšanas efektivitāte, stacionāro ārstēšanas kursu skaits HP paasinājumu dēļ, svara zudums, sāpju intensitāte, steatorejas pakāpe, diennakts defekāciju skaits, citas dispeptiskas sūdzības, glikozes tolerances traucējumi.

Jo augstāks ir KPI, jo smagāka ir HP gaita. Maksimālais KPI novērtējums ir 25 punkti (sk. 5.3. tab.). Atkarībā no punktu skaita HP klīniskās gaitas smagumu novērtē šādi: viegla – 6–8 punkti, vidēji smaga – 9–15 punkti, smaga – 16–25 punkti. Kopumā KPI atspoguļo ārsta viedokli par HP gaitas smagumu.

Hroniska pankreatīta klīniskās gaitas smaguma novērtēšanas kritēriji (KPI)

Pazīme	Pazīmes pakāpe/smagums	Pazīmes novērtējums punktos
Kirurģisko operāciju skaits sakarā ar HP komplikācijām anamnēzē	nebija	0
	viena	1
	divas	2
	trīs un vairāk	3
Ambulatorās ārstēšanas efektivitāte	efektīva	0
	neefektīva	2
HP stacionāro ārstēšanas kursu skaits anamnēzē	nebija	0
	vienu reizi	1
	divas reizes	2
	reizes un vairāk	3
Ķermeņa svara zudums (kg)	0 kg	0
	līdz 3 kg	1
	3–5 kg	2
	> 5 kg	3
Sāpju intensitāte pēc VAS (<i>Visual Analogue Scale</i>)	sāpju nav (0 punkti pēc VAS)	0
	vājas sāpes (1–3 punkti pēc VAS)	1
	mērenas sāpes (4–7 punkti pēc VAS)	2
	intensīvas sāpes (8–10 punkti pēc VAS)	3
Steatorejas pakāpe	0 vai +	0
	++	1
	+++	2
	++++ un vairāk	3
Vidējais defekāciju skaits diennakts laikā	0	0
	vienu reizi	1
	divas reizes	2
	trīs reizes un vairāk	3
Citas dispeptiskas sūdzības (vēdera uzpūšanās, kurkstēšana/skalošanās, slikta dūša, diskomforts pēc ēšanas)	nav	0
	viena	1
	divas	2
	trīs un vairāk	3
Glikozes tolerance	normāla	0
	glikozes tolerances traucējumi	1
	cukura diabēts	2

5.5. Vizuālais pankreatiskais indekss

Kvantitatīvai ADz strukturālo pārmaiņu novērtēšanai tika izstrādāts vizuālais pankreatiskais indekss (VPI). VPI balstās uz sešiem ADz vizuālo parametriem: ADz galviņas izmēri, ADz ehosuktūra, kalcināti, *ductus pancreaticus* diametrs, pseidocistas un citas pazīmes (sk. 5.4. tab.). Katru ADz vizuālo parametru klasificēja atkarībā no

smaguma pakāpes, novērtējot to ar 0 līdz 3 punktiem. Kopējais VPI ir visu parametru punktu summa. Atkarībā no smaguma pakāpes ADz izmaiņas HP gadījumā pēc kopējā VPI klasificēja šādi: 0–3 punkti – HP diagnoze ir apšaubāma; 4–8 punkti – vieglas izmaiņas; 9–14 punkti – mērenas izmaiņas; 15–21 punkti – smagas izmaiņas.

Pētījumā VPI aprēķināšanai izmantoja vēdera dobuma USS un DT datus, taču VPI aprēķināšanai ir iespējams izmantot arī EUS un ERHP datus.

KPI un VPI atspoguļo HP smagumu, abi indeksi ir kvantitatīvi, ērti lietojami un to aprēķināšanai nav nepieciešami invazīvi un dārgi izmeklējumi.

5.4. tabula

Formalizētie ADz parenhīmas strukturālo izmaiņu kritēriji HP gadījumā (VPI)

Pazīme		Punktu skaits
ADz galviņas izmēri	> 3,0 cm	0
	3,0 cm	1
	2,5–2,9 cm	2
	< 2,5 cm	3
ADz ehosuktūras nevienmērība	homogēna	0
	vidēji graudaina	1
	lokāli graudaina	2
	difūzi graudaina	3
Kalcināti	nav	0
	sīki / lokāli	1
	multipli, 3,0–4,0 mm Ø	2
	difūzi	3
<i>Ductus pancreaticus</i> diametrs	3,0 mm	0
	3,0–4,0 mm	1
	4,1–5,0 mm	2
	> 5,0 mm	3
Cistas, pseidocistas	nav	0
	< 3,0 cm Ø	1
	3,0–5,0 cm Ø	2
	> 5,0 cm Ø	3
Citi simptomi	nav	0
	nelīdzenās ADz kontūras	1
	peripankreatiskā fibroze	2
	konkrementi <i>ductus pancreaticus</i> lūmenā	3

5.6. Dzīves kvalitātes novērtēšana

Lai izvērtētu dzīves kvalitāti (DzK) pacientiem ar HP, pirms un pēc ārstēšanas kursa izmantoja *EORTC QLQ-C30* (angl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – C30*) *Version 3.0* un *QLQ-PAN26* (angl. *Quality of Life Questionnaire Pancreatic Cancer Module*) aptaujas lapas. Ar *EORTC QLQ-C30* palīdzību tika izvērtēta pacienta vispārējā veselība un DzK, fiziskās, emocionālās, kognitīvās, sociālās un lomu funkcionēšanas rādītāji, kā arī tādi simptomi kā nespēks, slikta dūša, sāpes, elpas trūkums, bezmiegs, apetītes samazināšanās, aizcietējumi un caureja.

Kopā *EORTC QLQ-30* aptaujas lapā bija 30 vienkārši jautājumi, 28 jautājumiem par funkcionēšanu un HP simptomiem tika piedāvāti 4 atbilžu varianti: nemaz – 1 punkts; mazliet – 2 punkti; diezgan – 3 punkti; ļoti daudz – 4 punkti

5.5. tabula

***EORTC QLQ-C30* jautājumu skaits un numuri atbilstoši izvērtējamajam rādītājam**

Rādītājs	Jautājuma Nr.	Katras atbildes maksimālais punktu skaits
Fiziskā funkcionēšana (PF)	1.–5.	4
Lomas funkcionēšana (RF)	6., 7.	4
Emocionālā funkcionēšana (EF)	21.–24.	4
Kognitīvā funkcionēšana (CF)	20., 25.	4
Sociālā funkcionēšana (SF)	26., 27.	4
Nespēks (FA)	10., 12., 18.	4
Slikta dūša, vemšana (NV)	14., 15.	4
Sāpes (PA)	9., 19.	4
Aizdusa (DY)	8.	4
Miega traucējumi (SL)	11.	4
Apetītes samazināšanās (AP)	13.	4
Aizcietējumi (CO)	16.	4
Caureja (DI)	17.	4
Finansiālās grūtības (FI)	28.	4
Vispārējā veselība un DzK (GH)	29., 30.	7
FU*	1.–5., 6., 7., 21.–24., 20., 25., 26., 27.	4
SY**	8.–19.	4

* FU – DzK funkcionēšanas skalai atbilstoši jautājumi

** SY – DzK simptomu skalai atbilstoši jautājumi

Jo sliktāk pacients novērtēja savu funkcionālo stāvokli, jo zemāks bija attiecīgais rādītājs, un, jo izteiktāki bija simptomi, jo augstāks bija attiecīgais rādītājs. Divi papildu jautājumi par vispārējo veselību un DzK paredzēja 7 atbilžu variantus, kur „ļoti slikti” nozīmēja 1 punktu, bet „teicami” – 7 punktus, tādējādi augstāks rādītājs liecināja par labāku veselību un DzK (sk. 5.5. tab.).

EORTC QLQ-C30 fiziskās, emocionālās, kognitīvās, sociālās un lomu funkcionēšanas rādītāju sākotnējo vērtību aprēķināšanai tika izmantota šāda formula:

$$RS = \frac{I1 + I2 \dots + In}{n} \quad (1)$$

kur:

RS – rādītāja sākotnējā vērtība (angl. *raw score*);

I – noteiktā jautājuma atbildes punktu skaits;

n – noteiktās funkcionēšanas jautājumu skaits.

EORTC QLQ-C30 fiziskās, emocionālās, kognitīvās, sociālās un lomu funkcionēšanas rādītāja aprēķināšanai izmantoja šādu formulu:

$$S = \left\{ 1 - \frac{(RS - 1)}{\text{rangs}} \right\} \times 100 \quad (2)$$

kur:

S – punktu skaits;

RS – rādītāja sākotnējā vērtība;

rangs – starpība starp maksimālo un minimālo iespējamās sākotnējā rādītāja vērtību. Funkcionēšanas rādītāja rangs bija 3.

HP simptomu (nespēks, slikta dūša, sāpes, elpas trūkums, bezmiegs, apetītes samazināšanās, aizcietējumi un caureja) novērtēšanai, kā arī vispārējās veselības un DzK novērtēšanai atbilstoši *EORTC QLQ-C30* tika izmantota šāda formula:

$$S = \left\{ \frac{RS - 1}{\text{rangs}} \right\} \times 100 \quad (3)$$

kur:

S – punktu skaits;

RS – rādītāja sākotnējā vērtība;

rangs – starpība starp maksimālo un minimālo iespējamās sākotnējās rādītāja vērtību. HP simptomu rangs bija 3, bet vispārējās veselības un DzK – 6.

Ar *QLQ-PAN26* anketu papildus veikta HP simptomu (sk. 5.6. tab.) novērtēšana. Lai aprēķinātu HP simptomu rādītājus pēc *QLQ-PAN26*, tika pielietota formula, kas ir identiska *EORTC QLQ-C30* formulai HP simptomu aprēķināšanai.

5.6. tabula

***QLQ-PAN26* jautājumu skaits un numuri atbilstoši
izvērtējamajam rādītājam**

Rādītājs	Jautājuma Nr.	Katras atbildes maksimālais punktu skaits
Pankreātiskās sāpes (PS)	31., 33., 34., 35.	4
Gremošanas funkcija (GI)	36., 37.	4
Ādas dzelte (JA)	44., 45.	4
Vēdera izejas traucējumi (AB)	46., 47.	4
Sava ķermeņa uztveršana (BI)	48., 49.	4
Apmierinātība ar veselības aprūpi (HS)	53., 54.	4
Seksuālā funkcionēšana (SX)	55., 56.	4
Vēdera uzpūšanās (AD)	32.	4
Ēdienu garšas izmaiņas (FT)	38.	4
Gremošanas traucējumi (ID)	39.	4
Flatulence (FL)	40.	4
Ķermeņa masas zudums (WL)	41.	4
Muskuļu nespēks (MW)	42.	4
Sausums mutē (DM)	43.	4
Ārstēšanas blakusefekti (SE)	50.	4
Uztraukums par veselību nākotnē (FH)	51.	4
Spēja plānot dzīvi (LP)	52.	4

EORTC QLQ-C30 un *QLQ-PAN26* tika lietotas kā sistēma, lai precīzāk izvērtētu HP pacienta DzK. Kopā šajā ankešu sistēmā ietilpst 56 jautājumi. Papildus grupu salīdzināšanai pēc ārstēšanas tika aprēķināta arī *EORTC QLQ-C30* funkcionēšanas skalu punktu summa (FU) un visu simptomu skalu punktu summa (SY), kā arī visu *QLQ-PAN26* punktu summa (*QLQ-PAN26* summa).

5.7. Rezultātu statistiskā apstrāde

Pētījuma rezultātu statistiskā apstrāde veikta, izmantojot IBM SPSS 20.0 versiju. Analīzē izmantots Vilkoksona rangu tests (*Wilcoxon Signed Ranks Test*) un Manna–Vitnija tests (*Mann–Whitney Test*). Daudzfaktoru analīzei ar papildus atfiltrējamiem parametriem izmanto *ANCOVA (Analysis of Covariance)* analīzi, jo šajā statistiskās analīzes metodē ņem vērā pacientu sākotnējos parametrus. Lai noteiktu statistiski ticamu grupu atšķirību, izmanto *Post-hoc Sidac* analīzi.

Lai noteiktu vienlaicīgi saistītu parametru statistiskās atšķirības, papildus atfiltrējot pacientu sākotnējos rādītājus, izmanto multivariatīvo kovariatīvo dispersiju analīzi (*MANCOVA*).

Normāli sadalītu datu korelatīvai analīzei izmanto Pīrsona korelācijas koeficientu (apzīmē ar r). Vāja korelācija ir tad, ja $r = 0,1–0,3$; vidēja – ja $r = 0,31–0,69$; cieša – ja $r = 0,7–0,99$. Visos pārējos gadījumos korelāciju analīzei izmanto Spīrmena korelācijas analīzi (apzīmē ar r_s).

Pētāmo parametru validitātes noteikšanai aprēķina iekšējās saskaņotības (Kronbaha alfas) un intraklases korelācijas (*ICC*) koeficientus.

Pētījumā tika pieņemts statistiskais būtiskuma līmenis $p < 0,05$, bet pētījumā ņēma vērā arī būtiskuma līmeni $p < 0,1$, kuru uzskatīja par statistiski ticamu būtiskuma tendenci.

Normālsadalījuma atbilstībai izmantoja Kolmogorova–Smirnova (*Kolmogorov–Smirnov* test) testu.

Lai pētījuma rezultātus varētu vispārināt mērķa populācijai, aprēķināti arī reprezentācijas rādītāji (standartklūdas un ticamības intervāli).

Grupu raksturošanai lietoja vispārpieņemtās aprakstošās statistikas metodes. Datiem, kuriem bija normālais sadalījums, pazīmes raksturošanai lietoja vidējo vērtību un standartnovirzi (SD), bet datiem, kuriem nebija normālais sadalījums, lietoja mediānu un starpkvartīļu izkliedi (*IQR*).

Klīniskā efekta novērtēšanai izmantoja ROC (*Receiver operating characteristic*) līknes analīzi, aprēķinot laukumu zem līknes (AUC).

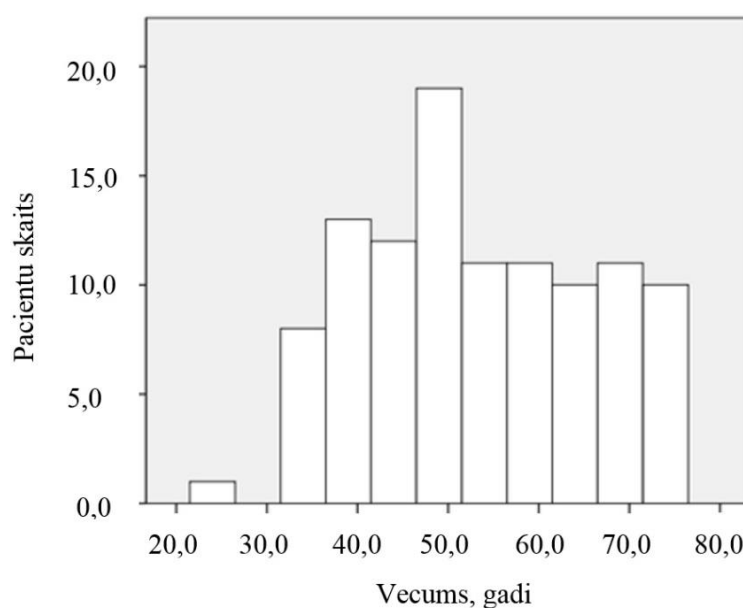
Lai noskaidrotu efektīvāko ārstēšanu, tika ņemti vērā šādi kritēriji:

- 1) katra rādītāja statistiski ticamās izmaiņas pēc ārstēšanas ($p < 0,05$);
- 2) katra rādītāja atšķirības starp grupām pēc ārstēšanas (lietojot *ANCOVA* analīzi);
- 3) pētāmo parametru vizuālo prezentāciju.

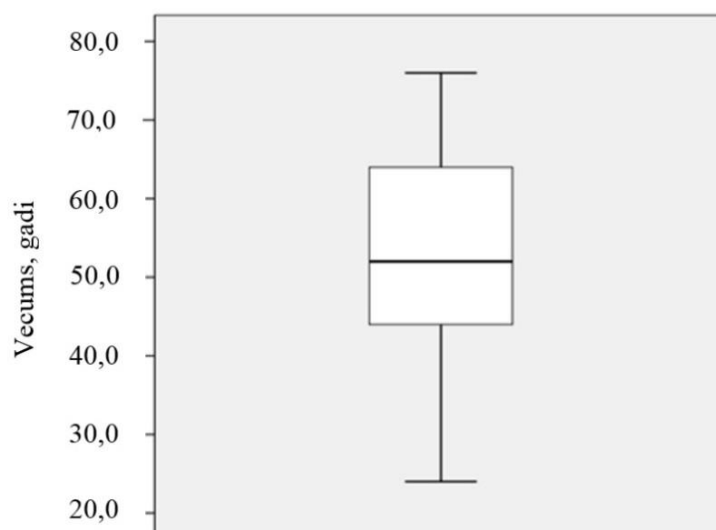
Ņemot vērā faktu par klīniskās un statistiskās nozīmības atšķirībām, ir jāņem vērā šo abu analīzes metožu pielietojums klīniskajā praksē, jo ne vienmēr matemātiski aprēķinātais statistiskais būtiskums ($p < 0,05$) ir pielietojams klīnikā, un otrādi – ne vienmēr statistiskā nepietiekamība ($p > 0,05$) nozīmē, ka nav klīniskā efekta, piemēram, ja ir ekstrēmas vērtības utt. Līdz ar to, lai iegūtu kvalitatīvu analīzi, ir jāņem vērā arī pētāmo parametru vizuālais attēlojums un no tā izrietošie secinājumi.

6. PĒTĪJUMA REZULTĀTI

Kopā pētījumā tika analizēti 106 pacientu dati. Pacientu vidējais vecums (SD) bija 53,33 (12,42) gadi, minimālais vecums bija 24 gadi, maksimālais – 76 gadi, vecuma amplitūda – 52 gadi. Vecuma mediāna bija 52 gadi, bet modālais jeb visbiežāk sastopamais vecums bija 49 gadi. Pirmā vecuma kvartīle ir 44,00 gadi, trešā – 64,25 gadi, vecuma starpkvartīļu izkliede – 20,5 gadi. Pacientu vecuma asimetrijas koeficients \pm SK ir $-0,05 \pm 0,23$, tātad sadalījums ar kreiso jeb negatīvo asimetriju (vairāk slimu vecāka gadagājuma cilvēki); vecumu ekscesa koeficients \pm SK ir $-0,91 \pm 0,46$. Izmantojot *Kolmogorova–Smirnova* testu, lai pārbaudītu vecumu atbilstību normālajam sadalījumam, ieguva rezultātu, ka pacientu vecums atbilst normālajam sadalījumam ($p > 0,05$). Pacientu vecuma histogramma un kastveida diagramma attēlota 6.1. un 6.2. attēlā.

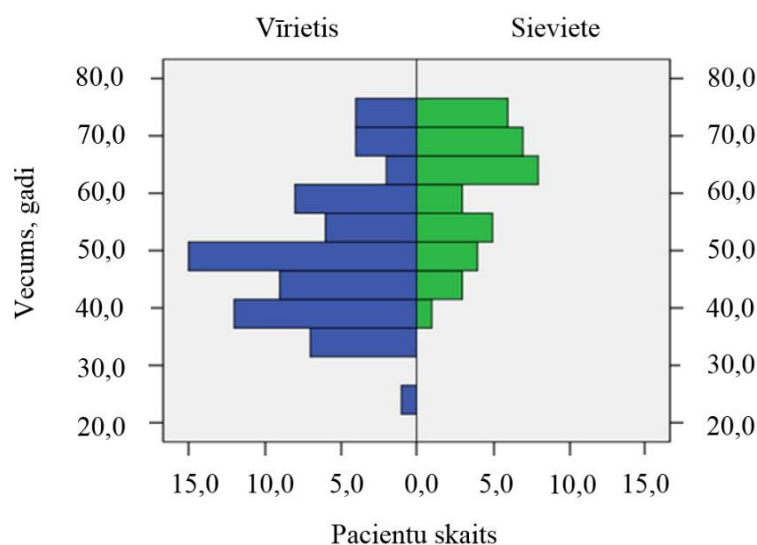


6.1. att. Pētījumā iekļauto pacientu skaita iedalījums pēc vecuma (histogramma)

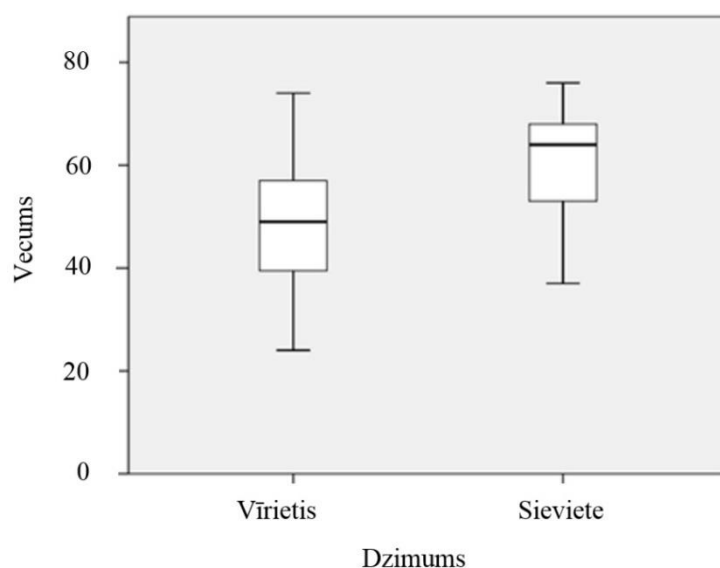


6.2. att. Pētījumā iekļauto pacientu vecuma kastveida diagramma

Pētījumā par HP kombinēto medikamentozo terapiju ar pankreatīnu, protonu sūkņa inhibitoru un nesteroīdo pretiekaisuma līdzekli tika iesaistīti 68 (64%) vīrieši un 37 (36%) sievietes. Izmantojot binomiālo testu, tika secināts, ka pētījumā vīriešu un sieviešu skaita proporcijas statistiski ticami atšķiras ($p = 0,010$). Vīriešu vidējais vecums bija 49,50 (SD 11,61) gadi, minimālais vecums bija 24 gadi, bet maksimālais – 74 gadi, sieviešu vidējais vecums bija 60,92 gadi (SD 10,04), minimālais vecums – 37 gadi, bet maksimālais – 76 gadi. Vīriešu un sieviešu vecuma sadalījuma histogramma un kastveida diagramma attēlota 6.3. un 6.4. attēlā.

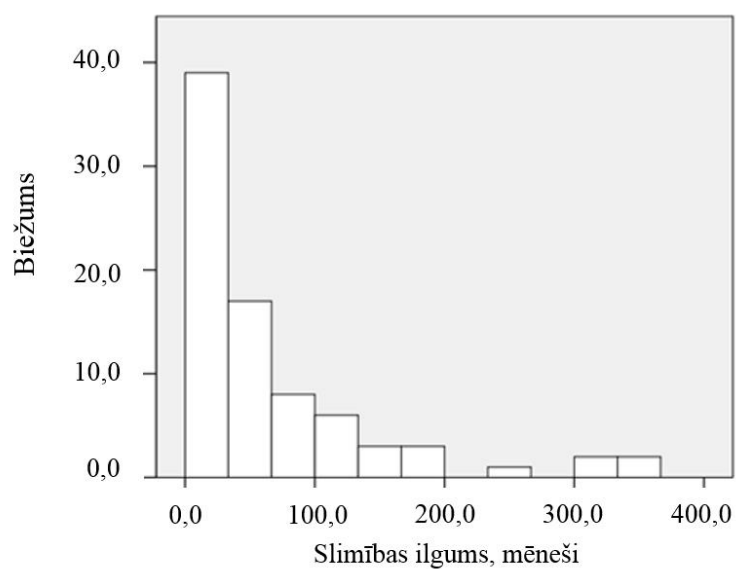


6.3. att. Pētījumā iekļauto pacientu iedalījums pēc vecuma un dzimuma (histogramma)



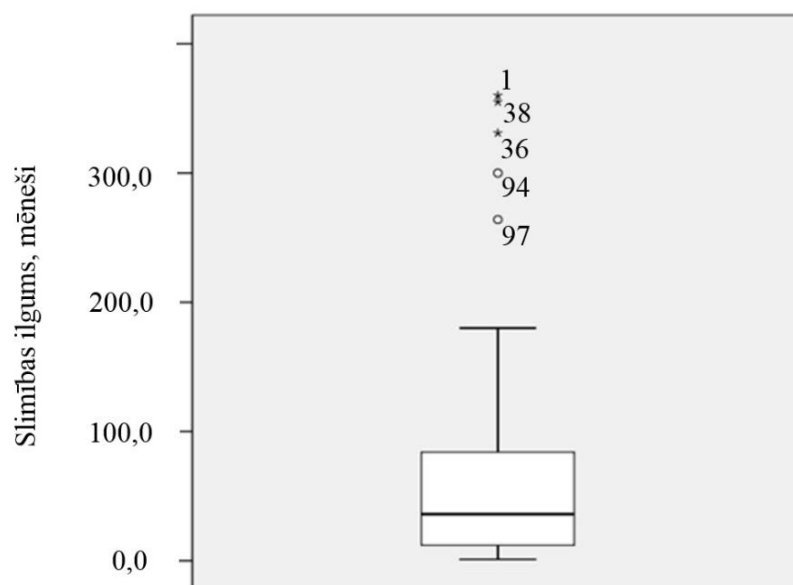
6.4. att. Pētījumā iekļauto pacientu iedalījums pēc vecuma un dzimuma (kastveida diagramma)

Izmantojot neatkarīgo izlašu t-testu, tika secināts, ka pētījumā iesaistītā vidējā vīriešu un sieviešu vecumu starpība ir 11,41 gadi (95% TI: 6,92–15,91) un tā ir statistiski ticami atšķirīga ($t(103) = 5,03$; $p < 0,001$). Balstoties uz Lēvena testa rezultātu, tika secināts, ka vīriešu un sieviešu vecumu sadalījumu dispersijas statistiski ticami neatšķiras ($F = 0,35$; $p = 0,55$).

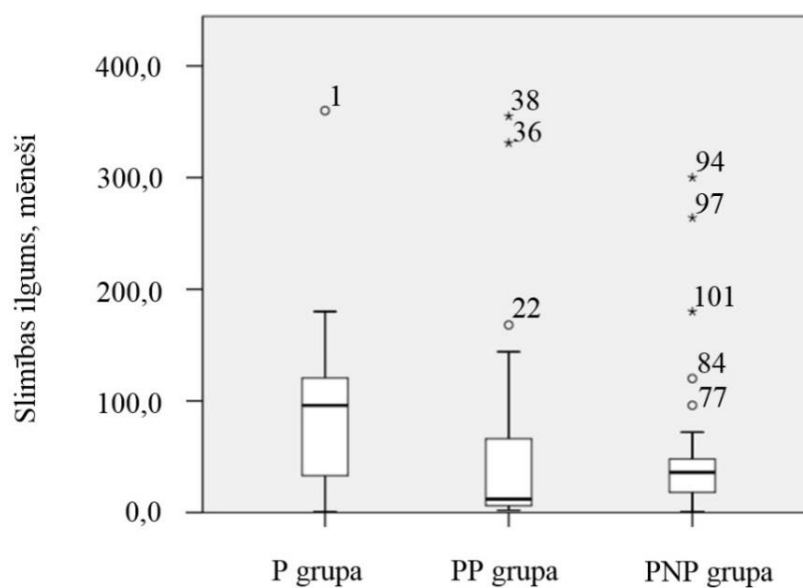


6.5. att. Pacientu slimības ilguma histogramma

Pacientu vidējā slimības ilguma mediāna = 36, IQR = 78 mēneši. Pacientu slimības ilguma histogramma un kastveida diagramma attēlota 6.5., 6.6. un 6.7. attēlā. Balstoties uz kovariatīvo dispersiju analīzi, atfiltrējot pacientu vecumu, secināts, ka vidējo slimības ilgumu statistiski ticami neietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,78) = 1,75$; $p = 0,180$).



6.6. att. Pacientu slimības ilguma kastveida diagramma



6.7. att. Pētījuma grupu pacientu slimības ilguma kastveida diagrammas

Pirms pētījuma 59,3% pacientu regulāri lietoja alkoholu. Pētījuma laikā smēķē 46,5% pacientu. Diviem pacientiem (2,3%) slimības iemesls bija hipertrigliceridēmija. Mazo vadu HP konstatē 84,5% pētījuma pacientu, kuriem *ductus pancreaticus* diametrs bija 3,5 mm un mazāks.

6.1. Pētījuma pacientu HP klīniskie, laboratorisko un radioloģisko izmeklējumu rādītāji

P grupas pacientiem pēc ārstēšanas statistiski ticami samazinājās vēdersāpes (no pacienta un ārsta viedokļa), leukocītu skaits asinīs, alfa amilāzes, ALAT, ASAT, UREA līmenis asinīs un uzlabojās apetīte ($p < 0,05$; Vilksoksona tests) (sk. 6.1. tab.).

PP grupas pacientiem pēc ārstēšanas statistiski ticami samazinājās vēdersāpes (no pacienta un ārsta viedokļa), vēdera izejas traucējumi, steatoreja, leukocītu skaits asinīs, alfa amilāzes, EGĀ, ALAT, ASAT līmenis asinīs, glikozes tolerances traucējumu pakāpe un kopējais KPI ($p < 0,05$; Vilksoksona tests) (sk. 6.2. tab.).

PNP grupas pacientiem pēc ārstēšanas statistiski ticami paaugstinājās ŅMI un apetīte, kā arī samazinājās vēdersāpes (no pacienta un ārsta viedokļa), vēdera izejas traucējumi, steatoreja, alfa amilāze asinīs, leukocītu skaits asinīs, EGĀ, kopējais KPI un kopējais VPI ($p < 0,05$; Vilksoksona tests) (sk. 6.3. tab.).

P, PP un PNP grupas rādītāju salīdzinājums pēc ārstēšanas atspoguļots 6.4. un 6.5. tabulā.

HP klinisko un papildizmeklējumu rādītāju izmaiņas P grupā

Rādītājs	Rādītāja izmaiņas pēc ārstēšanas (pacientu %)	Rādītājs samazinājās pēc ārstēšanas (pacientu %)	Rādītājs neizmainījās pēc ārstēšanas (pacientu %)	Vidējais rādītājs § pirms ārstēšanas ± standartklūda	Vidējais rādītājs § pēc ārstēšanas ± standartklūda	p vērtība, Vilksona tests
ŽMI (kg/m ²)	36,84	26,32	36,84	25,24 ± 0,99	26,43 ± 1,13	1,000
Vēdersāpes [#]	5,55	77,78	16,67	9,21 ± 0,96	6,11 ± 0,84	0,008
KPI VAS [∇]	1,11	66,67	32,22	2,33 ± 0,29	1,33 ± 0,29	0,047
Vēdera izejas traucējumi [#]	12,5	50,00	37,5	3,35 ± 0,84	2,19 ± 0,67	0,137
Apetītes samazināšanās [#]	7,14	64,29	28,57	2,33 ± 0,52	0,93 ± 0,41	0,035
Steatoreja [∇]	16,67	41,66	41,67	1,21 ± 0,33	1,00 ± 0,21	0,206
FE-1 (µg/g)	16,67	41,66	41,67	179,20 ± 42,60	219,92 ± 44,70	0,327
Leikocītu skaits asinīs (10 ⁹ /L)	14,29	85,71	0,00	9 588,00 ± 642,00	7 475,00 ± 304,00	0,003
Hemoglobīns asinīs (g/L)	46,15	53,85	0,00	138,53 ± 5,40	135,23 ± 4,18	0,861
Eritrocītu skaits asinīs (10 ¹² /L)	53,84	46,16	0,00	4,44 ± 0,18	4,44 ± 0,12	0,625
EGĀ (mm/st)	28,57	71,43	0,00	16,00 ± 3,23	15,50 ± 3,09	0,310
Alfa amilāze asinīs (U/L)	8,33	91,67	0,00	329,78 ± 52,00	135,92 ± 26,00	0,003
ALAT(U/L)	14,29	85,71	0,00	70,00 ± 12,20	42,64 ± 5,64	0,005
ASAT(U/L)	14,29	85,71	0,00	87,25 ± 21,30	46,64 ± 7,14	0,004
UREA (mmol/l)	33,33	58,33	8,34	6,70 ± 0,51	5,50 ± 0,39	0,041
GTT [∇]	7,14	28,57	64,29	0,24 ± 0,11	0,07 ± 0,07	0,180
Kopējais KPI [∇]	12,50	87,50	0,00	10,05 ± 1,02	7,88 ± 0,81	0,068
Kopējais VPI ^Ω	22,22	33,33	74,47	5,60 ± 1,19	4,67 ± 1,07	0,581

§ – aritmētiskais vidējais; [#] – punktu skaits atbilstoši pacienta dienasgrāmatai; [∇] – punktu skaits atbilstoši KPI; ^Ω – punktu skaits atbilstoši VPI; ŽMI – ķermeņa masas indekss; KPI VAS – KPI vēdersāpju rādītājs pēc vizuālās analoģu skalas; EGĀ – eritrocītu grīmšanas ātrums; ALAT – alaninamīnotransferāze; ASAT – aspartāminotransferāze; GTT – glikozes tolerances traucējumi; KPI – klīniskais pankreātiskais indekss; VPI – vizuālais pankreātiskais indekss

HP klinisko un papildizmeklējumu rādītāju izmaiņas PP grupā

Rādītājs	Rādītājs palielinājās pēc ārstēšanas (pacientu %)	Rādītājs samazinājās pēc ārstēšanas (pacientu %)	Rādītājs neizmainījās pēc ārstēšanas (pacientu %)	Vidējais rādītājs § pirms ārstēšanas ± standartklūda	Vidējais rādītājs § pēc ārstēšanas ± standartklūda	p vērtība, Vilksona tests
KMI (kg/m ²)	28,57	9,52	61,91	24,99 ± 0,91	25,00 ± 0,89	0,671
Vēdersāpes [#]	19,05	71,43	9,52	8,62 ± 0,83	5,62 ± 0,84	0,006
KPI VAS [∇]	0,00	72,73	27,27	2,18 ± 0,18	1,18 ± 0,18	0,009
Vēdera izejas traucējumi [#]	5,00	45,00	50,00	3,10 ± 0,82	0,95 ± 0,36	0,016
Apetītes samazināšanās [#]	10,00	25,00	65,00	0,95 ± 0,36	0,57 ± 0,33	0,270
Steatoreja [∇]	0,00	85,00	15,00	1,85 ± 0,21	0,40 ± 0,13	< 0,001
FE-1 (µg/g)	28,57	71,43	0,00	240,93 ± 54,40	236,93 ± 44,70	0,286
Leikocītu skaits asinīs (10 ⁹ /L)	20,00	75,00	5,00	8 779,00 ± 590,00	7 435,00 ± 494,00	0,009
Hemoglobīns asinīs (g/L)	55,00	45,00	0,00	138,65 ± 3,00	137,10 ± 2,00	0,837
Eritrocītu skaits asinīs (10 ¹² /L)	60,00	35,00	5,00	4,66 ± 0,10	4,64 ± 0,09	0,324
EGĀ (mm/st)	30,00	70,00	0,00	17,85 ± 2,56	13,65 ± 1,87	0,021
Alfa amilāze asinīs (U/L)	10,00	80,00	10,00	127,60 ± 17,30	83,25 ± 9,44	0,001
ALAT (U/L)	68,42	31,58	0,00	30,45 ± 4,75	23,47 ± 2,31	0,025
ASAT (U/L)	68,42	31,58	0,00	29,85 ± 2,93	26,37 ± 2,39	0,025
UREA (mmol/l)	36,84	57,89	5,27	6,82 ± 0,61	6,45 ± 0,62	0,295
GTT [∇]	0,00	25,00	75,00	0,65 ± 0,18	0,40 ± 0,17	0,025
Kopējais KPI [∇]	0,00	100,00	0,00	12,26 ± 0,62	5,33 ± 0,52	< 0,001
Kopējais VPI ^Ω	10,53	31,58	57,89	2,47 ± 0,23	2,11 ± 0,25	0,176

Paskaidrojumus sk. 6.1. tabulā

HP klīnisko un papildizmeklējumu rādītāju izmaiņas PNP grupā

Rādītājs	Rādītājs palielinājās pēc ārstēšanas (pacientu %)	Rādītājs samazinājās pēc ārstēšanas (pacientu %)	Rādītājs neizmainījās pēc ārstēšanas (pacientu %)	Vidējais rādītājs ^s pirms ārstēšanas ± standartklūda	Vidējais rādītājs ^s pēc ārstēšanas ± standartklūda	p vērtība, Vilkoksona tests
ŅMI (kg/m ²)	70,37	3,70	25,93	24,77 ± 1,03	25,33 ± 1,05	< 0,001
Vēdersāpes [#]	0,00	96,30	3,70	9,78 ± 0,61	2,19 ± 0,62	< 0,001
KPI VAS ^v	0,00	100,00	0,00	2,42 ± 0,13	0,42 ± 0,10	< 0,001
Vēdera izejas traucējumi [#]	6,67	63,33	30,00	3,87 ± 0,63	0,53 ± 0,27	< 0,001
Apetītes samazināšanās [#]	0,00	53,33	46,67	2,33 ± 0,41	0,17 ± 0,10	< 0,001
Steatoreja ^v	6,90	75,86	17,24	1,73 ± 0,18	0,31 ± 0,09	< 0,001
FE-1 (µg/g)	68,75	31,25	0,00	206,43 ± 36,00	283,95 ± 41,30	0,070
Leikocītu skaits asinīs (10 ⁹ /L)	23,08	76,92	0,00	10 325,00 ± 776,00	7 448,00 ± 324,00	0,001
Hemoglobīns asinīs (g/L)	38,46	57,69	3,85	146,43 ± 3,70	141,57 ± 2,69	0,100
Eritrocītu skaits asinīs (10 ¹² /L)	42,31	53,85	3,84	4,87 ± 0,10	4,69 ± 0,10	0,215
EGĀ (mm/st)	26,32	63,16	10,52	21,45 ± 3,65	11,43 ± 1,88	0,018
Alfa amilāze asinīs (U/L)	15,38	84,62	0,00	343,46 ± 75,90	99,97 ± 17,60	< 0,001
ALAT (U/L)	60,00	40,00	0,00	53,50 ± 13,60	37,83 ± 6,50	0,721
ASAT (U/L)	60,00	40,00	0,00	54,58 ± 12,00	31,00 ± 5,00	0,600
UREA (mmol/l)	37,50	25,00	37,50	4,91 ± 0,57	5,45 ± 0,54	0,500
GTT ^v	3,70	11,11	85,19	0,48 ± 0,13	0,39 ± 0,13	0,317
Kopējais KPI ^v	0,00	96,67	3,33	12,00 ± 0,66	2,87 ± 0,37	< 0,001
Kopējais VPI ^o	0,00	65,38	34,62	5,28 ± 0,59	3,70 ± 0,54	< 0,001

Paskaidrojumus sk. 6.1. tabulā

Pētījuma grupu klīnisko un papildizmeklējumu rādītāju izmaiņas pēc ārstēšanas

Rādītājs	Rādītāja vidējās vērtības [§] starpība pirms un pēc ārstēšanas un rādītāja pēc ārstēšanas izmaiņas p vērtība, Vilkoksona tests		
	P grupa	PP grupa	PNP grupa
ĶMI (kg/m ²)	-1,19	-0,01	-0,56**
Vēdersāpes [#]	3,10*	3,00*	7,59**
KPI VAS [∇]	1,00*	1,00*	2,00**
Vēdera izejas traucējumi [#]	1,16	2,15*	3,34**
Apetītes samazināšanās [#]	1,40*	0,38	2,16**
Steatoreja [∇]	0,21	1,45**	1,42**
FE-1 (µg/g)	-40,72	4,00	-77,52
Leikocītu skaits (10 ⁹ /L)	2113,00*	1344,00*	2877,00*
Hemoglobīns asinīs (g/L)	3,30	1,55	4,86
Eritrocītu skaits asinīs (10 ¹² /L)	0,00	0,02	0,18
EGĀ (mm/st)	0,50	4,20*	10,02*
Alfa amilāze asinīs (U/L)	193,86*	44,35*	243,49**
ALAT (U/L)	27,36*	6,98*	15,67
ASAT (U/L)	40,61*	3,48*	23,58
UREA (mmol/l)	1,20*	0,37*	-0,54
GTT [∇]	0,17	0,25*	0,09
Kopējais KPI [∇]	2,17	6,93**	9,13**
Kopējais VPI ^Ω	0,93	0,36	1,58**

[§] – aritmētiskais vidējais; [#] – punktu skaits atbilstoši pacienta dienasgrāmatai; [∇] – punktu skaits atbilstoši KPI; ^Ω – punktu skaits atbilstoši VPI; * – p < 0,05; ** – p < 0,001

Visu HP klīnisko un papildizmeklējumu rādītāju salīdzinājumam starp grupām izmantoja kovariatīvo dispersiju analīzi (*ANCOVA*), atfiltrējot pacientu vecumu, slimības ilgumu un vidējo analizējamā rādītāju pirms ārstēšanas, lai secinātu, vai rādītāja vērtību pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas. HP klīnisko un papildizmeklējumu rādītāju salīdzinājums starp grupām ir atspoguļots 6.5. tabulā.

Balstoties uz kovariatīvo dispersiju analīzi, atfiltrējot pacientu vecumu, slimības ilgumu un ĶMI pirms ārstēšanas, secināts, ka vidējās ĶMI vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,66) = 4,22$; $p = 0,019$).

Balstoties uz *Post-hoc Sidac* statistiskās analīzes metodi, tika secināts, ka statistiski ticami neatšķiras P no PP grupas ($p = 0,234$), P no PNP grupas ($p = 0,070$) un PP no PNP grupas ($p = 0,068$). Taču $p < 0,1$ norāda uz statistiski ticamas atšķirības iespējamību starp P un PNP grupu un PP un PNP grupu (sk. 6.5. tab.).

6.5. tabula

Pētījuma grupu klīnisko un papildizmeklējumu rādītāju salīdzinājums pēc ārstēšanas

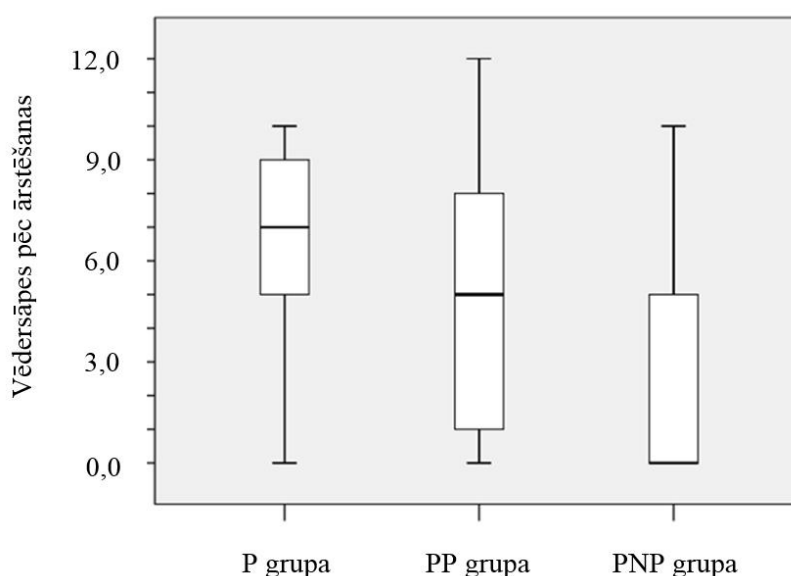
Rādītājs	Trīs grupu rādītāju salīdzinājums pēc ārstēšanas (ANCOVA tests, p līmenis)	Rādītāja salīdzinājums pēc ārstēšanas (ANCOVA <i>Post-hoc Sidac</i> analīze, p līmenis)		
		P un PP grupa	P un PNP grupa	PP un PNP grupa
ĶMI (kg/m^2)	0,019	0,234	0,070	0,068
Vēdersāpes [#]	< 0,001	0,389	< 0,001	< 0,001
KPI VAS [∇]	0,001	0,540	0,001	0,004
Vēdera izejas traucējumi [#]	0,020	0,033	0,006	0,628
Apetītes samazināšanās [#]	0,056	0,337	0,022	0,161
Steatoreja [∇]	0,001	0,003	< 0,001	0,526
FE-1 ($\mu\text{g/g}$)	0,366	0,336	0,872	0,177
Leikocītu skaits asinīs ($10^9/\text{L}$)	0,669	0,940	0,521	0,410
Hemoglobīns asinīs (g/L)	0,629	0,575	0,339	0,648
Eritrocītu skaits asinīs ($10^{12}/\text{L}$)	0,770	0,512	0,510	0,988
EGĀ (mm/st)	0,170	0,137	0,61	0,565
Alfa amilāze asinīs (U/L)	0,086	0,197	0,029	0,328
ALAT (U/L)	0,438	0,032	0,642	0,213
ASAT (U/L)	0,084	0,031	0,137	0,582
UREA (mmol/l)	0,241	0,094	0,411	0,518
GTT [∇]	0,130	0,418	0,054	0,183
Kopējais KPI [∇]	< 0,001	0,019	< 0,001	0,001
Kopējais VPI ^Ω	0,271	0,344	0,113	0,480

[#] – punktu skaits atbilstoši pacienta dienasgrāmatai; [∇] – kopējais punktu skaits atbilstoši KPI; ^Ω – punktu skaits atbilstoši VPI;

Lai analizētu vēdersāpju izmaiņas pēc ārstēšanas, tika izmantoti četri rādītāji, ietverot tos kopējā sistēmā: vēdersāpes no pacienta viedokļa (dienasgrāmatas rādītāji), vēdersāpes no ārsta viedokļa – KPI komponents (VAS), vēdersāpju novērtēšanas jautājumi no *EORTC QLQ-C30* (9. un 19. jautājums – PA) un vēdersāpju novērtēšanas

jautājumi no *QLQ-PAN26* (31., 33., 34., 35. jautājums – PS). Balstoties uz kovariatīvo multivariatīvo dispersiju analīzi (*MANCOVA*), kā kovariātus ņemot vērā visus minētos vēdersāpju rādītājus, kuri noteikti pirms ārstēšanas un papildus arī vecums un slimības ilgums, secināts, ka piederība pie trijām pētījuma grupām statistiski ticami izmaina visu vēdersāpju raksturojošo rādītāju kopējo sistēmu (*Roy's Largest Root* = 0,56; $F(4,38) = 5,38$; $p = 0,002$).

Vēdersāpju rādītājs (no pacienta viedokļa) pēc ārstēšanas samazinājās P grupas ($p = 0,006$), PP grupas ($p = 0,008$), kā arī PNP grupas pacientiem ($p < 0,001$) (sk. 6.4. tab.). Balstoties uz kovariatīvo dispersiju analīzi, secināts, ka vidējās vēdersāpju vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,76) = 8,03$; $p < 0,001$). Balstoties uz *Post-hoc Sidac* statistiskās analīzes metodi, secināts, ka P no PP grupas statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,389$), bet P un PNP atšķiras statistiski ticami ($p < 0,001$), un PP no PNP arī atšķiras statistiski ticami ($p < 0,001$) (sk. 6.5. tab. un 6.8. att).



6.8. att. Vēdersāpes no pacienta viedokļa dažādās grupās – rādītāji pēc ārstēšanas

Vēdersāpes no ārsta viedokļa (KPI VAS) pēc ārstēšanas statistiski ticami samazinājās P grupas ($p = 0,047$), PP grupas ($p = 0,009$), kā arī PNP grupas pacientiem ($p < 0,001$). Izmantojot kovariatīvo dispersiju analīzi, secināts, ka vidējās KPI VAS vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,50) = 8,70$; $p = 0,001$). Balstoties uz *Post-hoc Sidac* statistiskās analīzes metodi, secināts, ka

P no PP grupas statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,540$), bet statistiski ticami atšķiras P no PNP grupas ($p = 0,001$) un PP no PNP grupas pacientiem ($p = 0,004$) (sk. 6.5. tab.).

Kovariatīvā dispersiju analīze rāda, ka vidējās *EORTC QLQ-C30* PA vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,48) = 7,33$; $p = 0,002$). Saskaņā ar *Post-hoc Sidac* statistiskās analīzes metodi P no PP grupas statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,289$), bet statistiski ticami atšķiras P un PNP ($p = 0,001$) un PP no PNP grupas pacientiem ($p = 0,019$) (sk. 6.15. tab.).

Balstoties uz kovariatīvo dispersiju analīzi, secināts, ka vidējās *QLQ-PAN26* PS pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,47) = 12,52$; $p < 0,001$). Balstoties uz *Post-hoc Sidac* statistisko analīzes metodi, secināts, ka statistiski ticami atšķiras P un PP grupas ($p = 0,003$) un P un PNP grupas pacientiem ($p < 0,001$), bet PP no PNP statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,304$) (sk. 6.19. tab.).

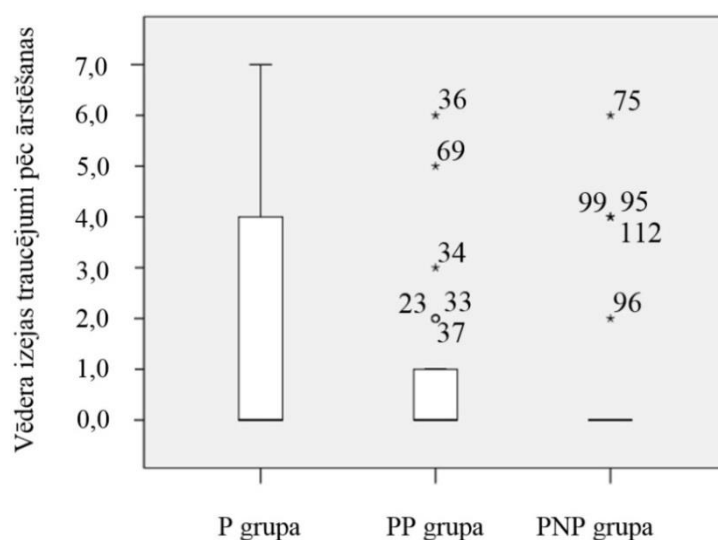
6.6. tabula

**Vēdersāpju izmaiņu salīdzinājums starp grupām pēc ārstēšanas
(ticamības līmenis p)**

Rādītājs	Rādītāja izmaiņas pēc ārstēšanas, p vērtība (Vilkoksona tests)			Trīs grupu rādītāju salīdzinājums pēc ārstēšanas (<i>ANCOVA</i> tests), p vērtība
	P grupa	PP grupa	PNP grupa	
Vēdersāpes pēc pacienta dienasgrāmatas [#]	0,008	0,006	< 0,001	< 0,001
KPI VAS [#]	0,047	0,009	< 0,001	0,004
Vēdersāpes pēc <i>EORTC QLQ-C30</i> (PA)	0,088	< 0,001	< 0,001	0,002
Vēdersāpes pēc <i>QLQ-PAN26</i> (PS)	0,176	0,001	< 0,001	< 0,001

– punktu skaits

Analizējot vēdera izejas traucējumu (pēc pacienta dienasgrāmatas) izmaiņas pēc ārstēšanas ar kovariatīvo dispersiju analīzi, secināts, vidējās vēdera izejas traucējumu vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,74) = 4,14$; $p = 0,020$). Balstoties uz *Post-hoc Sidac* statistisko analīzes metodi, secināts, ka statistiski ticami atšķiras P un PP grupas ($p = 0,033$) un P un PNP grupas ($p = 0,006$), bet PP no PNP statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,628$) (sk. 6.5. tab. un 6.9. att.).



**6.9.att. Vēdera izejas traucējumu rādītāji pēc ārstēšanas
(pēc pacienta dienasgrāmatas)**

Balstoties uz kovariatīvo dispersiju analīzi, secināts, ka vidējās apetītes samazināšanās vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami neietekmē piederību pie pētījuma grupas ($p = 0,056$) (sk. 6.5. tab.).

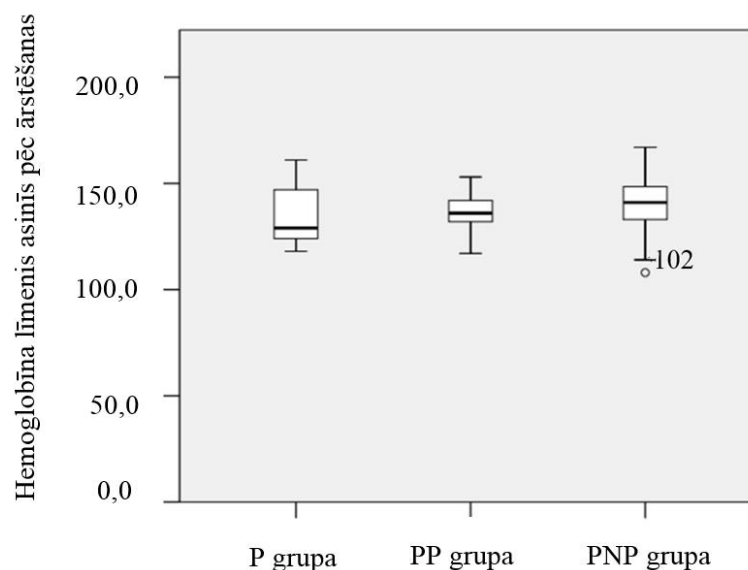
Saskaņā ar kovariatīvo dispersiju analīzi vidējās steatorejas vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederību pie pētījuma grupas ($F(2,70) = 7,31$; $p = 0,001$). Balstoties uz *Post-hoc Sidac* statistisko analīzes metodi, secināts, ka statistiski ticami savstarpēji atšķiras P un PP grupa ($p < 0,003$) un P un PNP grupa ($p < 0,001$), bet statistiski ticami neatšķiras PP un PNP grupa ($p = 0,526$) (sk. 6.5. tab.).

Pētījuma gaitā tika analizēti šādi terapijas drošības rādītāji – eritrocītu skaits, hemoglobīna, ALAT, ASAT, UREA līmenis asinīs un glikozes tolerances traucējumu pakāpe (GTT). Balstoties uz kovariatīvo multivariatīvo dispersiju analīzi (*MANCOVA*), atsijājot iepriekš minētos terapijas drošības rādītājus pirms ārstēšanas, secināts, ka piederība pie trijām grupām statistiski ticami neizmaina visu terapijas drošības rādītāju sistēmu pēc ārstēšanas (*Roy's Largest Root* = 0,34; $F(6,31) = 1,77$; $p = 0,130$). Ņemot vērā, ka ir ļoti svarīgi, lai būtu pārliecība par drošības sistēmas rādītāju nemainību, *MANCOVA* statistiskās analīzes algoritma izvēlē tika izvēlēts konservatīvs analīzes rādītājs – *Roy's Largest Root*.

Dažu laboratorisko rādītāju izmaiņu salīdzinājums pēc ārstēšanas (ticamības līmenis p) pētījuma grupās

Rādītājs	Rādītāja izmaiņas pēc ārstēšanas, p vērtība, Vilkoksona tests			Grupu salīdzinājums pēc ārstēšanas, p vērtība (ANCOVA tests)
	P grupa	PP grupa	PNP grupa	
Leikocītu skaits asinīs ($10^9/L$)	0,003	0,009	0,001	0,669
Hemoglobīns asinīs (g/L)	0,861	0,837	0,100	0,629
Eritrocītu skaits asinīs ($10^{12}/L$)	0,625	0,324	0,215	0,770
EGĀ (mm/st)	0,310	0,021	0,018	0,170
Alfa amilāze asinīs (U/L)	0,003	0,001	< 0,001	0,086
ALAT (mmol/l)	0,005	0,025	0,721	0,438
ASAT (mmol/l)	0,004	0,025	0,600	0,084
UREA (mmol/l)	0,041	0,295	0,500	0,241
GTT [▽]	0,180	0,025	0,317	0,130

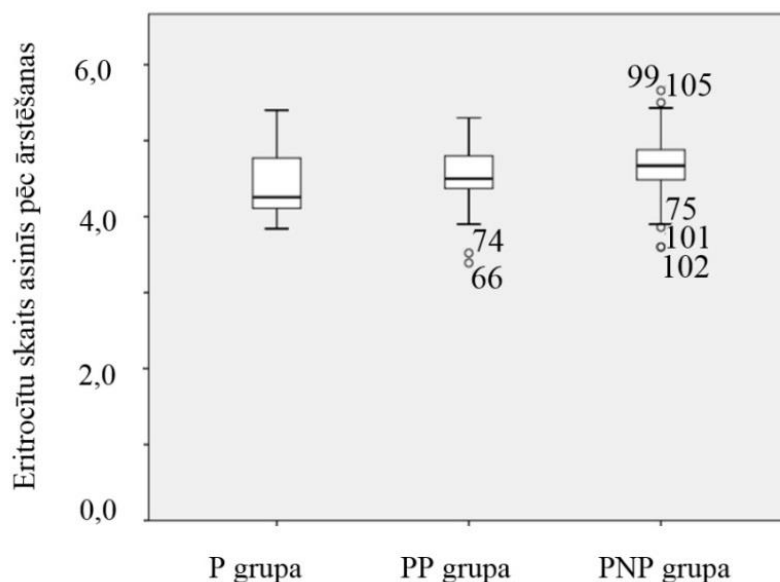
[▽] – punktu skaits atbilstoši KPI



6.10. att. Hemoglobīna līmenis asinīs pēc ārstēšanas pētījuma grupās

Tādi pētījumā lietotās HP terapijas drošības rādītāji kā eritrocītu skaits un hemoglobīna līmenis asinīs pēc ārstēšanas neizmainījās nevienā pētījuma grupā (Vilkoksona tests), un pēc ārstēšanas šie rādītāji neatšķiras arī starp grupām – balstoties uz kovariatīvo dispersiju analīzi, secināts, ka hemoglobīna līmeņa asinīs vidējās vērtības

pēc ārstēšanas statistiski ticami neietekmē piederība pie pētījuma grupas ($p = 0,629$) un eritrocītu skaita asinīs vidējās vērtības pēc terapijas statistiski ticami arī neietekmē piederība pie pētījuma grupas ($p = 0,770$) (sk. 6.5. un 6.7. tab.; 6.10. un 6.11 att.), kas nozīmē, ka grupas pēc ārstēšanas neatšķiras.



6.11.att. Eritrocītu līmenis pēc ārstēšanas pētījuma grupās

6.8. tabula

Hemoglobīna līmenis asinīs un anēmijas gadījumu skaits pētījuma grupās pirms un pēc ārstēšanas

Rādītājs	Pētījuma grupas		
	P	PP	PNP
Anēmija pirms ārstēšanas (n) / pacientu skaits (n)	6 / 20	3 / 48	3 / 38
Anēmija pēc ārstēšanas (n) / pacientu skaits (n)	7 / 20	3 / 48	3 / 38
Vidējais Hb rādītājs [§] pirms ārstēšanas (g/L) ± SK	138,53 ± 5,40	138,65 ± 3,00	146,43 ± 3,70
Vidējais Hb rādītājs [§] pēc ārstēšanas (g/L) ± SK	135,23 ± 4,18	137,10 ± 2,00	141,57 ± 2,69

§ – aritmētiskais vidējais

Pēc ārstēšanas jauns anēmijas gadījums tika konstatēts vienam slimniekam P grupā, citās grupās anēmijas gadījumu skaits neizmainījās (sk. 6.8. tab.). Pirms terapijas slēptās asinis fēcēs konstatēja 3 pacientiem no P grupas un 2 pacientiem no PNP grupas, taču pēc terapijas slēptās asinis fēcēs konstatēja vienam pacientam P un vienam

pacientam PNP grupā. Abiem pacientiem, kuriem pēc terapijas kursa konstatēja slēptās asinis fēcēs, tika apstiprināti hemoroīdi.

Balstoties uz kovariatīvo dispersiju analīzi, secināts, ka vidējās ALAT vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami neietekmē piederība pie pētījuma grupas ($p = 0,438$). Analizējot ASAT līmeni, secināts, ka vidējās ASAT vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami neietekmē piederība pie pētījuma grupas ($p = 0,084$) (kovariatīvo dispersiju analīze). UREA līmenis pēc ārstēšanas arī neatšķiras starp pētījuma grupām. Kovariatīvā dispersiju analīze norādīja, ka vidējās UREA vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami neietekmē piederība pie pētījuma grupas ($p = 0,241$) (sk. 6.5. un 6.7. tab.). Balstoties uz kovariatīvo dispersiju analīzi, secināts, ka vidējās GTT vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami neietekmē piederība pie pētījuma grupas ($p = 0,130$).

Leikocītu skaits asinīs pēc ārstēšanas samazinājās visās pētījuma grupās. Saskaņā ar kovariatīvo dispersiju analīzi leikocītu skaita asinīs vidējās vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami neietekmē piederība pie pētījuma grupas ($p = 0,669$).

Analizējot EGĀ līmeni pēc ārstēšanas, secināts, ka, atfiltrējot pacientu vecumu, slimības ilgumu un EGĀ pirms ārstēšanas, vidējās EGĀ vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami neietekmē piederība pie pētījuma grupas ($p = 0,170$) (sk. 6.5. tab.).

Alfa amilāze asinīs pēc ārstēšanas samazinājās visās pētījuma grupās. Kovariatīvo dispersiju analīzes rezultāti rāda, ka alfa amilāzes līmeņa asinīs vidējās vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami neietekmē piederība pie pētījuma grupas ($p = 0,086$) (sk. 6.5. tab.).

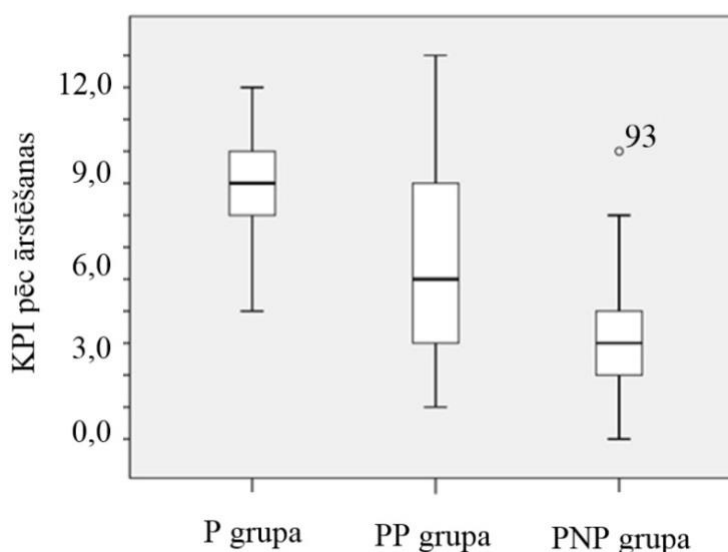
FE-1 līmenis pēc ārstēšanas neizmainījās nevienā pētījuma grupā. Izmantojot kovariatīvo dispersiju analīzi, secināts, ka vidējās FE-1 līmeņa vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami neietekmē piederība pie pētījuma grupas ($p = 0,366$) (sk. 6.5. tab.).

Kalcija līmenis serumā pirms un pēc terapijas kursa visiem pētījuma pacientiem bija normas robežās. Pēc terapijas kalcija līmeņa izmaiņas serumā nekonstatēja nevienā pētījuma grupā (Vilkoksona tests, $p > 0,05$).

6.2. Klīniskais pankreātiskais indekss un vizuālais pankreātiskais indekss

Pirms ārstēšanas 16% pētījuma pacientu saskaņā ar KPI konstatēja vieglu HP klīnisko gaitu, 70% pacientu – vidēji smagu un 14% pacientu – smagu klīnisko gaitu. KPI un VPI pēc ārstēšanas nozīmīgi samazinājās PP un PNP grupā ($p < 0,001$), savukārt

VPI nozīmīgi samazinājās tikai PNP grupas pacientiem ($p < 0,001$) (sk. 6.5. tab. un 6.12. att.).



6.12.att. KPI pēc ārstēšanas pētījuma grupās

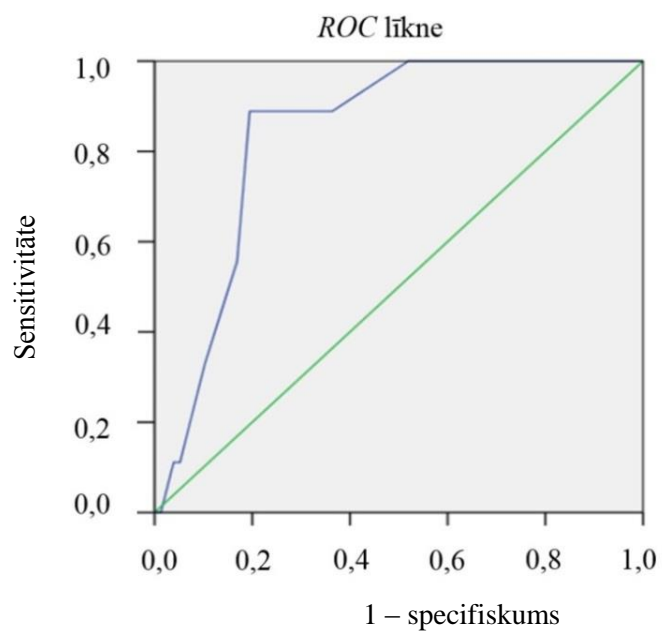
Balstoties uz kovariatīvo dispersiju analīzi, atfiltrējot pacientu vecumu, slimības ilgumu un KPI pirms ārstēšanas, secināts, ka vidējie KPI rādītāji pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,54) = 18,03$; $p < 0,001$).

Balstoties uz *Post-hoc Sidac* statistiskās analīzes metodi, secināts, ka KPI pēc ārstēšanas statistiski ticami atšķiras P un PP grupai ($p = 0,019$), P un PNP grupai ($p < 0,001$) un arī PP un PNP grupai ($p = 0,001$). Izmantojot Spīrmena korelācijas koeficienta analīzi, secināts, ka starp KPI pēc ārstēšanas un pētījuma grupām pastāv negatīva, vidēji cieša un statistiski ticama korelācija ($r_s = -0,57$; $p < 0,001$).

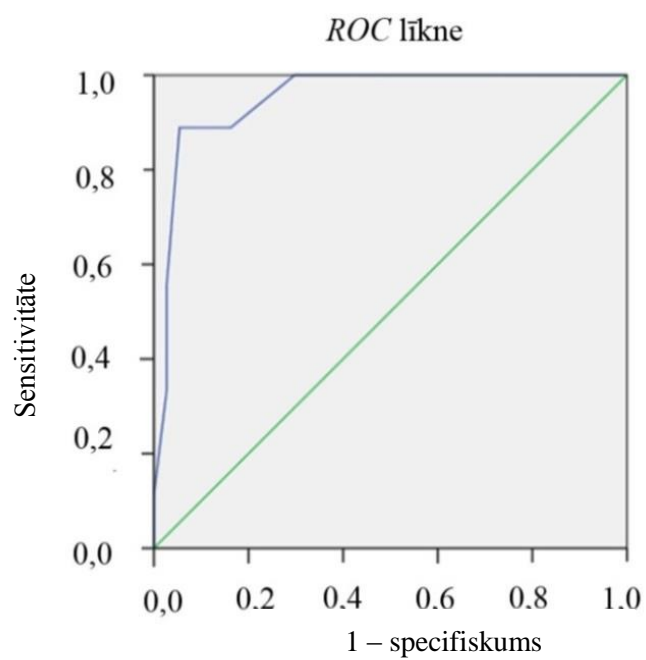
Izmantojot ROC līknes analīzi un novērtējot HP terapijas klīniskā efekta lielumu (KPI pēc ārstēšanas) ar AUC (*Area under curve*) starp P un PP grupu, secināts, ka klīniskais efekts ir labs ($AUC = 0,84$; 95% TI $[0,74 - 0,93]$; $p < 0,001$) (sk. 6.13. att.).

Balstoties uz ROC līknes analīzi, novērtējot HP terapijas klīniskā efekta lielumu (KPI pēc ārstēšanas) ar AUC (*Area under curve*) starp P un PNP grupu, secināts, ka tas ir ļoti izteikts ($AUC = 0,95$; 95% TI $[0,88 - 1]$; $p < 0,001$) (sk. 6.14. att.).

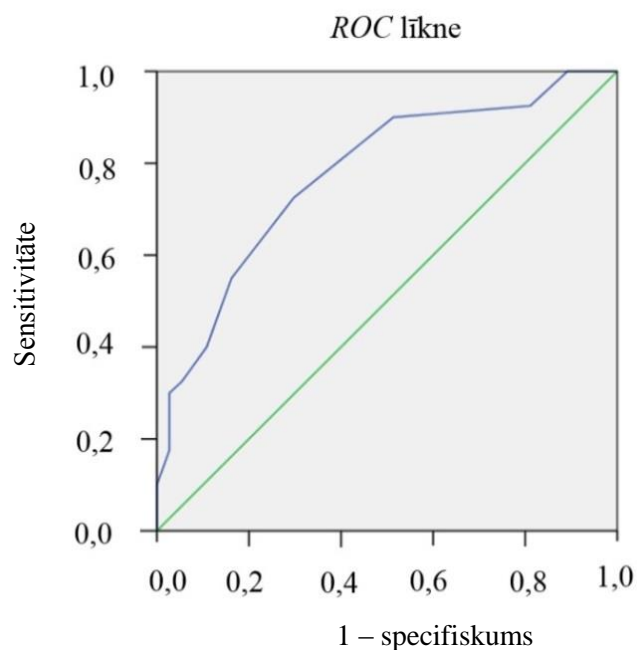
Balstoties uz ROC līknes analīzi, novērtējot klīniskā efekta lielumu ar AUC (*Area under curve*) starp PP un PNP grupu, secināts, ka tas ir vidējs ($AUC = 0,77$; 95% TI $[0,67 - 0,88]$; $p < 0,001$) (sk. 6.15. att.).



**6.13. att. Klīniskā efekta novērtējums (KPI pēc ārstēšanas) ar *ROC* līkni
P un PP grupai**



**6.14. att. Klīniskā efekta novērtējums (KPI pēc ārstēšanas) ar *ROC* līkni
P un PNP grupai**



6.15. att. Klīniskā efekta novērtējums (KPI pēc ārstēšanas) ar ROC likni PP un PNP grupai

Statistiskajā analīzē tika noteikta KPI un VPI validitāte, abiem indeksiem analizēja konstruktu un empīrisko validitāti. KPI un VPI konstruktu validitātes noteikšanai izvēlēts Kronbaha alfas testa iekšējās saskaņotības koeficients. KPI Kronbaha alfas koeficients sasniedza 0,680. Turpmākā analīze parādīja, ka 3. punkta (HP stacionāro ārstēšanas kursu skaits anamnēzē) izslēgšana no KPI būtiski un pozitīvi ietekmē Kronbaha alfas koeficientu, paaugstinot to līdz 0,711. VPI Kronbaha alfas koeficients sasniedza 0,660. Izslēdzot 2. punktu (ADz ehostruktūras nevienmērība), koeficients sasniedza 0,701.

KPI un VPI empīriskā validitāte tika noteikta, noskaidrojot to korelāciju ar DzK rādītājiem. KPI pirms ārstēšanas visiem pacientiem nozīmīgi korelēja ar tādiem *EORTC QLQ-C30* rādītājiem kā vispārējā veselība un DzK (GH) ($r = -0,345$; $p < 0,05$), funkcionēšanas skalu punktu summa (FU) ($r = -0,467$; $p < 0,05$), simptomu skalu punktu summa (SY) ($r = 0,532$; $p < 0,001$) un *QLQ-PAN26* punktu summa ($r = 0,595$; $p < 0,001$). (sk. 6.9. tab.).

6.9. tabula

**KPI un VPI korelācija ar DzK un vēdersāpju rādītājiem pirms ārstēšanas
(Pīrsona korelācijas koeficients)**

Rādītājs	GH	FU	SY	<i>QLQ-PAN26</i> punktu summa	Vēdersāpes
KPI	-0,345*	-0,467*	0,532**	0,595**	0,164
VPI	-0,152	-0,110	0,356*	0,195	-0,048

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

KPI pēc ārstēšanas visiem pacientiem nozīmīgi korelēja ar tādiem *EORTC QLQ-C30* rādītājiem kā vispārējā veselība un DzK (GH) ($r = -0,595$; $p < 0,001$), funkcionēšanas skalu punktu summa (SY) ($r = -0,558$; $p < 0,001$), simptomu skalu punktu summa (SY) ($r = 0,566$; $p < 0,001$) un *QLQ-PAN26* punktu summa ($r = 0,737$; $p < 0,001$). KPI pēc ārstēšanas korelēja arī ar vēdersāpju pakāpi pēc pacienta dienasgrāmatas rādītājiem ($r = 0,403$; $p < 0,001$). VPI demonstrēja nozīmīgu korelāciju ar *EORTC QLQ-C30* rādītājiem – ar vispārējo veselību un DzK (GH) ($r = -0,362$; $p < 0,05$) un simptomu skalu punktu summu (SY) pēc ārstēšanas ($r = 0,309$; $p < 0,05$) (sk. 6.10. tab.).

6.10. tabula

**KPI un VPI korelācija ar DzK un vēdersāpju rādītājiem pēc ārstēšanas
(Pīrsona korelācijas koeficients)**

Rādītājs	GH	FU	SY	<i>QLQ-PAN26</i> punktu summa	Vēdersāpes
KPI	-0,595**	-0,558**	0,566**	0,737**	0,403**
VPI	-0,362*	-0,167	0,309*	0,280	-0,128

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

Analizējot pētījuma rezultātus, ar lineārās regresijas analīzi noteikta KPI prognostiskā vērtība – ir iespējams prognozēt KPI samazināšanos (KPIS) pēc ārstēšanas atkarībā no sākotnējā slimības smaguma pēc KPI un pielietotās terapijas. Statistiskajā analīzē ieguva vairākfaktoru lineārās regresijas modeļa vienādojumu ar statistiski ticamiem koeficientiem:

$$\text{KPIS} = -5,78 + 2,90 \times \text{TG} + 3,05 \times \text{KPIG} \quad (4),$$

kur:

KPIS – klīniskā pankreātiskā indeksa samazināšanās pēc ārstēšanas;

TG – terapijas grupa;

KPIG – klīniskā pankreātiskā indeksa grupa pirms ārstēšanas.

Terapijas grupas un KPI grupas vērtības sk. 6.11. tabulā.

6.11. tabula

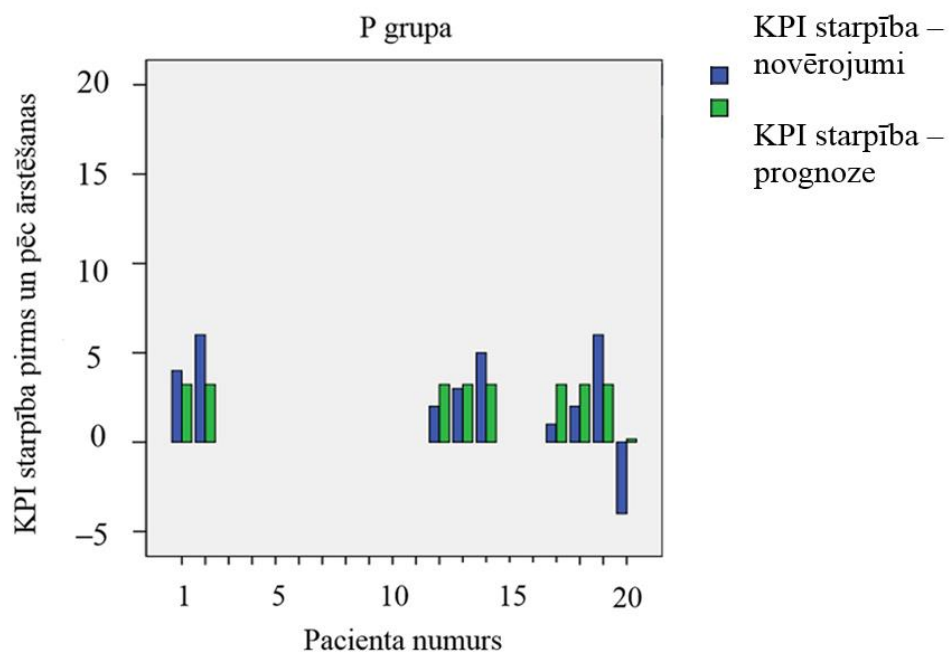
Prognozējamā P, PP un PNP terapijas efektivitāte pēc sākotnējā KPI

Terapijas grupa	Terapija	KPI grupa*	Prognozējamā terapijas efektivitāte ^ψ
1.	P	1.	0,62
1.	P	2.	3,22
1.	P	3.	6,27
2.	PP	1.	3,07
2.	PP	2.	6,12
2.	PP	3.	9,17
3.	PNP	1.	6,42
3.	PNP	2.	9,02
3.	PNP	3.	12,07

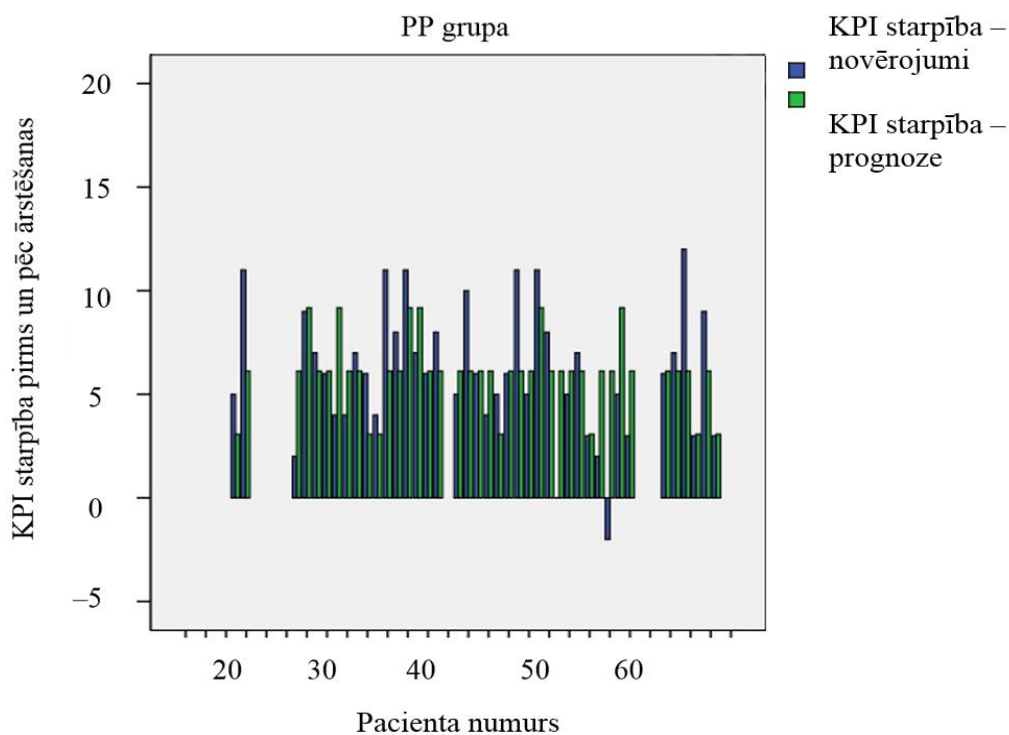
* – KPI vērtība: 1.gr. – 6–8 punkti; 2.gr. – 9–15 punkti; 3.gr. – 16–25 punkti;

^ψ – prognozējamā KPI starpība pirms un pēc 1 mēnesi ilgās ārstēšanas

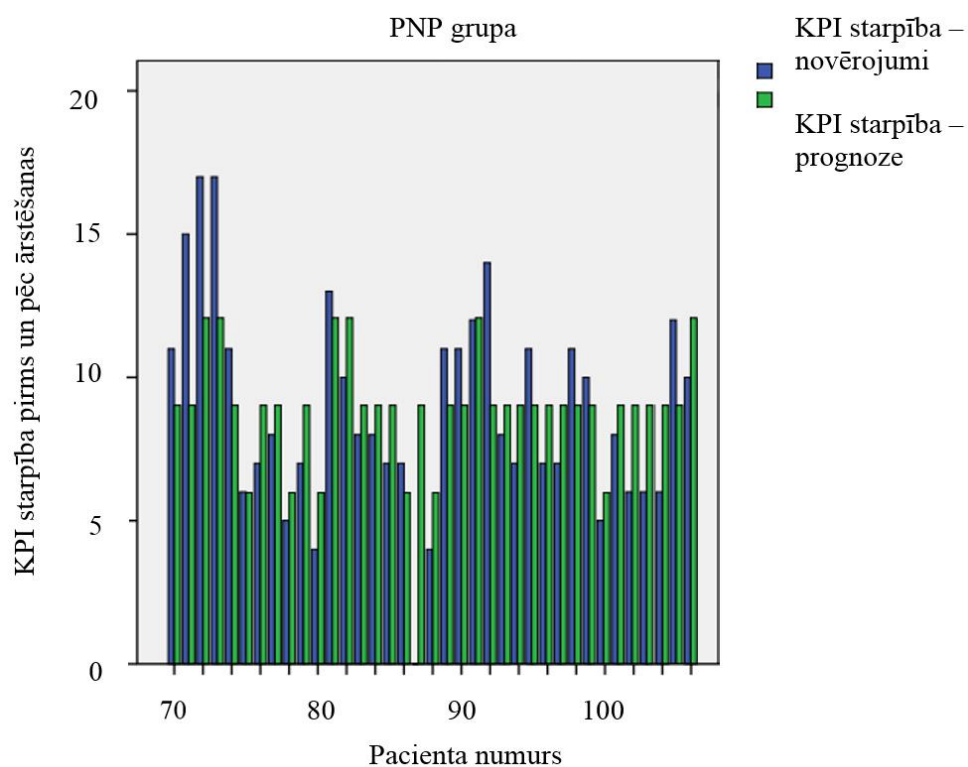
Novērojumi un teorētiski prognozējamā KPI starpība pēc ārstēšanas P, PP un PNP grupā grafiski prezentēta 6.16., 6.17. un 6.18. attēlā.



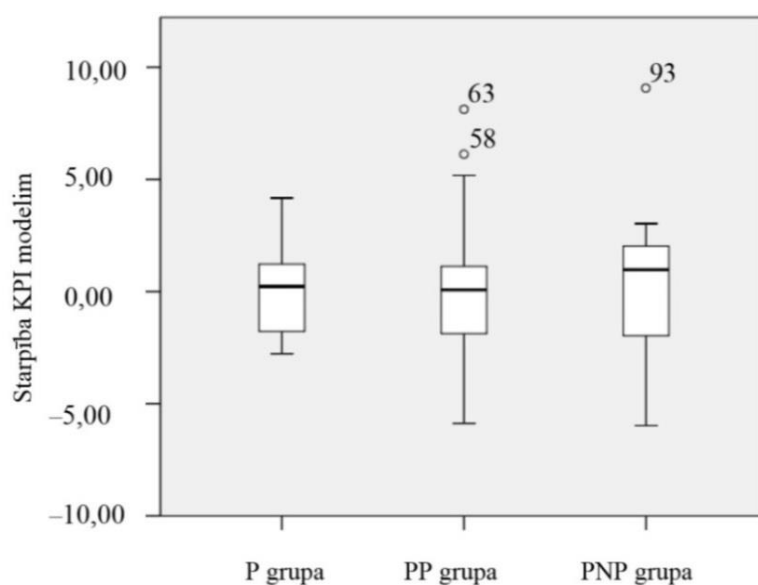
6.16. att. Novērojumi un teorētiski prognozējamā KPI starpība pirms un pēc ārstēšanas P grupā (pēc lineārās regresijas modeļa)



6.17.att. Novērojumi un teorētiski prognozējamā KPI starpība pirms un pēc ārstēšanas PP grupā (pēc lineārās regresijas modeļa)



6.18.att. Novērojumi un teorētiski prognozējamā KPI starpība pirms un pēc ārstēšanas PNP grupā (pēc lineārās regresijas modeļa)



6.19.att. Novērotā un matemātiskā vairākfaktoru regresijas KPI starpība

Novērotā un matemātiskā vairākfaktoru regresijas KPI starpība prezentēta 6.19. attēlā. Kā redzams vizuāli, kastveida diagrammas katrai ārstniecības grupai variējas ap 0 (mediāna = 0). Balstoties uz iekšējās saskaņotības koeficientu (*ICC*), secināts, ka

novērotajai un matemātiski prognozētajai KPI starpībai saskaņotība ir laba ($ICC = 0,76$; 95% TI [0,63 – 0,84]).

Sešiem HP slimniekiem, kuriem VPI pirms ārstēšanas bija 15 punkti un augstāks, medikamentozā terapija nebija efektīva, jo pēc terapijas kursa saglabājās stipras sāpes vēderā. Turpmāk novērojot šos slimniekus, konstatēja indikācijas HP ķirurģiskai ārstēšanai. Četriem slimniekiem tika veikta ķirurģiskā ārstēšana, bet divi slimnieki dažādu iemeslu dēļ atteicās. Slimniekiem, kuriem veikta HP ķirurģiskā ārstēšana, divus mēnešus pēc ķirurģiskās ārstēšanas konstatēja DzK funkcionēšanas skalu punktu summas palielināšanos un HP simptomu skalas punktu summas samazināšanos. Pacientiem, kuri atteicās no ķirurģiskās ārstēšanas, DzK rādītāji pēc 2 mēnešiem nemainījās. Tika noskaidrota VPI lietderība, izvēloties HP ķirurģisko ārstēšanu. VPI 22.02.2012. reģistrēts kā izgudrojums LR Patentu valdē (patenta Nr. LV 14515 B) ar nosaukumu „Ķirurģiskās iejaukšanās indikāciju noteikšanas paņēmieni hroniska pankreatīta gadījumā” [250].

6.3. Dzīves kvalitāte

P grupā statistiski ticami uzlabojās šādi *EORTC QLQ-C30* rādītāji: samazinājās simptomu intensitāte (SY) ($p = 0,017$), samazinājās sliktas dūšas un vemšanas intensitāte (NV) ($p = 0,046$), kā arī uzlabojās vispārējā veselība (GH) ($p = 0,033$; Vilksoksona tests) (sk. 6.12. tab.).

PP grupā statistiski ticami uzlabojās šādi *EORTC QLQ-C30* rādītāji: palielinājās funkcionēšanas skalu punktu summa (FU) ($p < 0,001$), samazinājās simptomu pakāpe (SY) ($p < 0,001$), palielinājās fiziskās funkcionēšanas (PF) ($p < 0,001$), lomas funkcionēšanas (RF) ($p < 0,001$), emocionālās funkcionēšanas (EF) ($p = 0,013$), kognitīvās funkcionēšanas (CF) ($p = 0,002$), sociālās funkcionēšanas (SF) ($p < 0,001$) rādītāji, apetīte (AP) ($p < 0,001$) un vispārējā veselība (GH) ($p < 0,001$), samazinājās nespēks (FA) ($p < 0,001$), slikta dūša un vemšana (NV) ($p < 0,001$), vēdersāpes (PA) ($p < 0,001$), caureja (DI) ($p < 0,001$), miega traucējumi (SL) ($p = 0,001$) un pacienta finansiālās grūtības (FI) ($p = 0,019$; Vilksoksona tests) (sk. 6.13. tab.).

PNP grupā statistiski ticami uzlabojās visi *EORTC QLQ-C30* rādītāji ($p < 0,05$; Vilksoksona tests) (sk. 6.14. tab.).

Dzīves kvalitātes pēc *EORTC QLQ-C30* rādītāji P grupā

<i>EORTC QLQ-C30</i> rādītājs	Rādītāja vidējā vērtība [§] pirms ārstēšanas ± standartklūda	Rādītāja vidējā vērtība [§] pēc ārstēšanas ± standartklūda	Rādītāja izmaiņu ticamības līmenis p (Vilkoksona tests)
Fiziskā funkcionēšana (PF)	70,70 ± 6,24	76,80 ± 7,81	0,395
Lomas funkcionēšana (RF)	50,00 ± 12,63	75,00 ± 10,61	0,144
Emocionālā funkcionēšana (EF)	48,30 ± 11,01	57,50 ± 11,11	0,288
Kognitīvā funkcionēšana (CF)	62,60 ± 12,66	75,00 ± 10,61	0,343
Sociālā funkcionēšana (SF)	65,20 ± 7,62	78,50 ± 8,58	0,102
Nespēks (FA)	55,40 ± 7,65	52,30 ± 8,18	0,866
Slikta dūša un vemšana (NV)	38,20 ± 9,61	11,70 ± 7,90	0,046
Pankreatiskās sāpes (PA)	67,00 ± 9,66	40,00 ± 6,69	0,088
Aizdusa (DY)	29,90 ± 7,81	23,30 ± 8,70	0,157
Miega traucējumi (SL)	56,50 ± 10,06	39,80 ± 10,90	0,180
Apetītes samazināšanās (AP)	26,60 ± 12,95	23,40 ± 10,04	0,408
Aizcietējumi (CO)	16,60 ± 10,23	16,60 ± 7,45	1,000
Caureja (DI)	36,60 ± 12,63	6,60 ± 4,40	0,071
Pacienta finansiālās grūtības (FI)	46,50 ± 13,33	33,30 ± 13,16	0,141
Vispārējā veselība (GH)	32,50 ± 6,45	48,40 ± 7,84	0,033
Funkcionēšanas skalu punktu summa (FU)	296,00 ± 42,26	362,80 ± 34,16	0,069
Simptomu skalu punktu summa (SY)	372,90 ± 61,20	243,70 ± 43,63	0,017

§ – vidējais aritmētiskais

Dzīves kvalitātes pēc EORTC QLQ-C30 rādītāji PP grupā

<i>EORTC QLQ-C30</i> rādītājs	Rādītāja vidējā vērtība [§] pirms ārstēšanas ± standartklūda	Rādītāja vidējā vērtība [§] pēc ārstēšanas ± standartklūda	Rādītāja izmaiņu ticamības līmenis p (Vilkoksona tests)
Fiziskā funkcionēšana (PF)	70,76 ± 3,09	85,71 ± 1,79	< 0,001
Lomas funkcionēšana (RF)	46,00 ± 3,47	69,68 ± 3,20	< 0,001
Emocionālā funkcionēšana (EF)	57,45 ± 2,82	64,86 ± 3,64	0,013
Kognitīvā funkcionēšana (CF)	91,28 ± 2,29	97,61 ± 1,41	0,002
Sociālā funkcionēšana (SF)	48,17 ± 4,42	69,89 ± 3,79	< 0,001
Nespēks (FA)	44,38 ± 2,96	29,50 ± 2,06	< 0,001
Slikta dūša un vemšana (NV)	15,10 ± 2,53	0,61 ± 0,61	< 0,001
Pankreātiskās sāpes (PA)	54,66 ± 3,98	24,89 ± 2,75	< 0,001
Aizdusa (DY)	4,55 ± 2,15	2,36 ± 1,64	0,157
Miega traucējumi (SL)	21,72 ± 4,14	5,93 ± 2,99	0,001
Apetītes samazināšanās (AP)	22,83 ± 3,73	0,00 ± 0,00	< 0,001
Aizcietējumi (CO)	3,45 ± 2,54	3,54 ± 1,96	0,950
Caureja (DI)	29,79 ± 4,50	5,93 ± 2,99	< 0,001
Pacienta finansiālās grūtības (FI)	64,48 ± 4,68	49,93 ± 4,73	0,019
Vispārējā veselība (GH)	34,03 ± 1,76	58,14 ± 1,71	< 0,001
Funkcionēšanas skalu punktu summa (FU)	313,68 ± 12,23	387,75 ± 8,01	< 0,001
Simptomu skalu punktu summa (SY)	263,75 ± 14,56	122,68 ± 9,87	< 0,001

§ – vidējais aritmētiskais

Dzīves kvalitātes pēc *EORTC QLQ-C30* rādītāji PNP grupā

<i>EORTC QLQ-C30</i> rādītājs	Rādītāja vidējā vērtība [§] pirms ārstēšanas ± standartklūda	Rādītāja vidējā vērtība [§] pēc ārstēšanas ± standartklūda	Rādītāja izmaiņu ticamības līmenis p (Vilkoksona tests)
Fiziskā funkcionēšana (PF)	73,13 ± 3,23	90,27 ± 1,41	< 0,001
Lomas funkcionēšana (RF)	40,00 ± 5,68	85,23 ± 3,14	< 0,001
Emocionālā funkcionēšana (EF)	48,30 ± 3,84	80,50 ± 2,87	< 0,001
Kognitīvā funkcionēšana (CF)	77,27 ± 4,89	96,43 ± 1,67	0,002
Sociālā funkcionēšana (SF)	42,70 ± 5,34	84,47 ± 2,97	< 0,001
Nespēks (FA)	55,73 ± 4,43	22,20 ± 2,39	< 0,001
Slikta dūša un vemšana (NV)	29,53 ± 6,63	1,70 ± 0,95	< 0,001
Pankreātiskās sāpes (PA)	74,50 ± 4,42	12,77 ± 3,05	< 0,001
Aizdusa (DY)	16,70 ± 5,01	6,60 ± 2,45	0,027
Miega traucējumi (SL)	42,23 ± 6,782	13,30 ± 4,11	0,002
Apetītes samazināšanās (AP)	37,93 ± 7,41	2,20 ± 1,53	0,001
Aizcietējumi (CO)	12,20 ± 4,66	2,20 ± 1,53	0,038
Caureja (DI)	24,37 ± 5,97	3,30 ± 1,84	0,004
Pacienta finansiālās grūtības (FI)	54,53 ± 5,89	28,77 ± 5,24	0,001
Vispārējā veselība (GH)	34,93 ± 2,73	71,97 ± 2,68	< 0,001
Funkcionēšanas skalu punktu summa (FU)	281,40 ± 17,99	436,90 ± 7,28	< 0,001
Simptomu skalu punktu summa (SY)	346,47 ± 31,60	93,03 ± 11,22	< 0,001

§ – vidējais aritmētiskais

Lai novērtētu pacientu funkcionēšanas izmaiņas pēc ārstēšanas, izmantota kovariatīvo multivariatīvo dispersiju analīze (*MANCOVA*). Balstoties uz šo analīzi un kā kovariātus ņemot vērā *EORTC QLQ-C30* fiziskās (PF), lomas (RF), emocionālās (EF), kognitīvās (CF) un sociālās (SF) funkcionēšanas rādītājus, kuri ir noteikti pirms ārstēšanas, un papildus arī vecumu un slimības ilgumu, secināts, ka piederība pie trijām

grupām statistiski ticami izmaina visu funkcionēšanas kopējo sistēmu pēc ārstēšanas (*Roy's Largest Root* = 0,47; $F(5,41) = 3,92$; $p = 0,005$).

Visu *EORTC QLQ-C30* un *QLQ-PAN26* rādītāju salīdzinājumam starp grupām izmantoja kovariatīvo dispersiju analīzi (*ANCOVA*), atfiltrējot pacientu vecumu, slimības ilgumu un analizējamā rādītāja pirms ārstēšanas vidējo vērtību, lai secinātu, vai vidējo rādītāja vērtību pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas. *EORTC QLQ-C30* rādītāju salīdzinājums starp grupām ir atspoguļots 6.15. tabulā.

Saskaņā ar kovariatīvo dispersiju analīzi *EORTC QLQ-C30* fiziskās funkcionēšanas (PF) vidējās vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,48) = 3,30$; $p = 0,045$). Izmantojot *Post-hoc Sidac* statistisko analīzes metodi, secināts, ka statistiski ticami neatšķiras P no PP grupas ($p = 0,133$) un PP no PNP grupas ($p = 0,423$), bet P un PNP grupas statistiski ticami atšķiras ($p = 0,013$).

Analizējot lomas funkcionēšanas rādītāju pēc ārstēšanas, secināts, ka starp grupām pastāv atšķirības – vidējās *EORTC QLQ-C30* RF vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,67) = 4,45$; $p = 0,015$) (kovariatīvo dispersijas analīze). Balstoties uz *Post-hoc Sidac* statistiskās analīzes metodi, secināts, ka statistiski ticami neatšķiras P no PP grupas ($p = 0,495$) un P no PNP grupas ($p = 0,165$), bet PP no PNP grupas statistiski ticami atšķiras ($p = 0,004$).

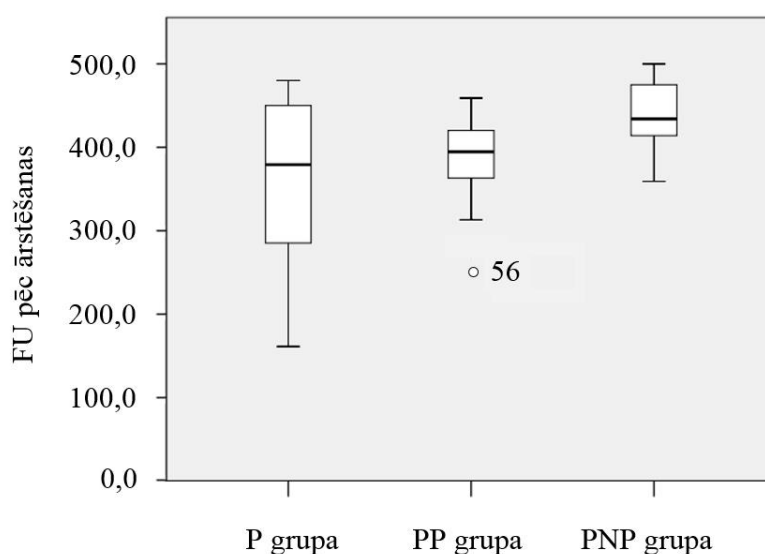
Analizējot emocionālās funkcionēšanas rādītājus pēc ārstēšanas, secināts, ka vidējās *EORTC QLQ-C30* EF vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas (Kovariatīvo dispersiju analīze; $F(2,48) = 8,15$; $p = 0,001$). Balstoties uz *Post-hoc Sidac* statistiskās analīzes metodi, secināts, ka statistiski ticami neatšķiras P no PP grupas ($p = 0,641$), statistiski ticami atšķiras P no PNP grupas ($p = 0,001$) un PP no PNP grupas ($p = 0,004$).

Izmantojot kovariatīvo dispersiju analīzi, secināts, ka vidējās *EORTC QLQ-C30* CF vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,48) = 6,05$; $p < 0,005$). Balstoties uz *Post-hoc Sidac* statistisko analīzes metodi, secināts, ka statistiski ticami neatšķiras P no PP grupas ($p = 0,200$) un PP no PNP grupas ($p = 0,071$), bet statistiski ticami atšķiras P no PNP grupas ($p = 0,002$).

Sociālās funkcionēšanas rādītāji pēc ārstēšanas statistiski ticami starp grupām neatšķiras – lietojot kovariatīvo dispersiju analīzi, secināts, ka vidējās *EORTC QLQ-*

C30 SF vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami neietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,48) = 2,49$; $p = 0,094$).

Lai integrāli novērtētu pacientu funkcionēšanu pirms un pēc ārstēšanas, aprēķināja visu *EORTC QLQ-C30* funkcionēšanu skalu punktu summu – FU. Saskaņā ar kovariatīvo dispersiju analīzi vidējās FU vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,47) = 7,58$; $p = 0,001$). Balstoties uz *Post-hoc Sidac* statistiskās analīzes metodi, secināts, ka P no PP grupas statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,528$), bet statistiski ticami atšķiras P no PNP grupas ($p = 0,001$) un PP no PNP grupas ($p = 0,008$) (sk. 6.20. att.).



6.20.att. *EORTC QLQ-C30* funkcionēšanas skalu punktu summas (FU) vidējās vērtības pētījuma grupās pēc ārstēšanas

***EORTC QLQ-C30* dzīves kvalitātes rādītāji pēc ārstēšanas – salīdzinājums
starp pētījuma grupām**

<i>EORTC QLQ-C30</i> rādītājs	Trīs grupu rādītāju salīdzinājums pēc ārstēšanas (<i>ANCOVA</i> tests, p vērtība)	Rādītāja salīdzinājums pēc ārstēšanas (<i>Post-hoc Sidac</i> analīze, p vērtība)		
		P un PP grupa	P un PNP grupa	PP un PNP grupa
PF	0,045	0,133	0,013	0,423
RF	0,015	0,495	0,165	0,004
EF	0,001	0,641	0,001	0,004
CF	0,005	0,200	0,002	0,071
SF	0,094	0,865	0,131	0,056
FA	< 0,001	0,001	< 0,001	0,140
NV	0,121	0,232	0,041	0,502
PA	0,002	0,289	0,001	0,019
DY	0,108	0,139	0,036	0,697
SL	0,030	0,028	0,011	0,865
AP	0,003	0,002	0,002	0,672
CO	0,030	0,131	0,009	0,134
DI	0,870	0,828	0,819	0,605
FI	0,389	0,505	0,617	0,174
GH	0,001	0,217	< 0,001	0,014
FU	0,001	0,528	0,001	0,008
SY	< 0,001	0,009	< 0,001	0,098

Lai novērtētu pacientu HP simptomu pakāpes izmaiņas pēc ārstēšanas (*EORTC QLQ-C30*), izmantoja kovariatīvo multivariatīvo dispersiju analīzi (*MANCOVA*). Balstoties uz šo analīzi un kā kovariātus ņemot vērā nespēka (FA), sliktas dūšas un vemšanas (NV), vēdersāpju (PA), aizdusas (DY), miega traucējumu (SL), apetītes samazināšanās (AP), aizcietējumu (CO) un caurejas (DI), kā arī finansiālo grūtību rādītājus, kuri ir noteikti pirms ārstēšanas, un papildus arī vecumu un slimības ilgumu, secināts, ka piederība pie trijām grupām statistiski ticami izmaina visu slimības simptomu kopējo sistēmu (FA, NV, PA, DY, SL, AP, CO, DI) pēc ārstēšanas (*Roy's Largest Root* = 0,96; $F(6,39) = 6,25$; $p < 0,001$).

Balstoties uz kovariatīvo dispersiju analīzi, secināts, ka vidējās FA vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,48) = 14,67$; $p < 0,001$). Balstoties uz *Post-hoc Sidac* statistiskās analīzes metodi, secināts, ka statistiski ticami atšķiras P no PP grupas ($p = 0,001$) un P no PNP grupas ($p < 0,001$), bet PP no PNP grupas statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,140$).

Analizējot slikta dūša un vemšanas rādītājus pēc ārstēšanas, secināts, ka starp grupām nepastāv atšķirības – vidējos NV rādītājus pēc ārstēšanas statistiski ticami neietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,48) = 2,21$; $p = 0,121$).

Balstoties uz kovariatīvo dispersiju analīzi, secināts, ka vidējās *EORTC QLQ-C30* PA vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,48) = 7,33$; $p = 0,002$). Izmantojot *Post-hoc Sidac* statistisko analīzes metodi, secināts, ka P no PP grupas statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,289$), bet statistiski ticami atšķiras P no PNP grupas ($p = 0,001$), kā arī PP no PNP grupas ($p = 0,019$).

Vidējās *EORTC QLQ-C30* DY vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami neietekmē piederība pie pētījuma grupas (kovariatīvo dispersiju analīze; $F(2,48) = 14,67$; $p = 0,108$).

Analizējot miega traucējumu pakāpi pēc ārstēšanas, secināts, ka grupas ir atšķirīgas pēc šī rādītāja. Saskaņā ar kovariatīvo dispersiju analīzi vidējās *EORTC QLQ-C30* SL vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,48) = 3,77$; $p = 0,030$). Balstoties uz *Post-hoc Sidac* statistiskās analīzes metodi, secināts, ka statistiski ticami atšķiras P no PP grupas ($p = 0,028$) un P no PNP grupas ($p = 0,011$), bet PP no PNP grupas statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,865$).

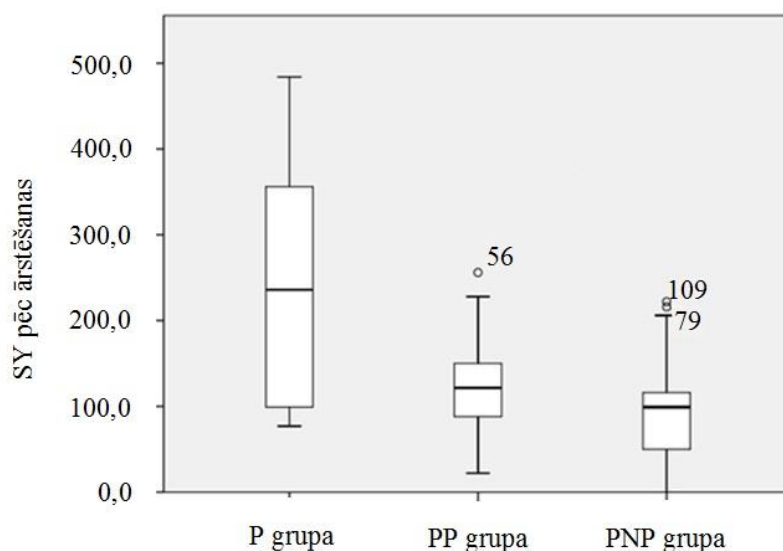
Apetītes samazināšanās pakāpe pēc ārstēšanas arī atšķiras – balstoties uz kovariatīvo dispersiju analīzi, secināts, ka vidējās *EORTC QLQ-C30* AP vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,47) = 6,65$; $p = 0,003$). Balstoties uz *Post-hoc Sidac* statistiskās analīzes metodi, secināts, ka statistiski ticami atšķiras P no PP grupas ($p = 0,002$) un P no PNP grupas ($p = 0,002$), bet PP no PNP grupas statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,672$).

Saskaņā ar kovariatīvo dispersiju analīzi vidējās *EORTC QLQ-C30* CO vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,48) = 3,77$; $p = 0,030$). Balstoties uz *Post-hoc Sidac* statistiskās analīzes metodi, secināts, ka statistiski ticami neatšķiras P no PP grupas ($p = 0,131$) un PP no PNP grupas ($p = 0,334$), bet P un PNP grupas statistiski ticami atšķiras ($p = 0,009$).

Izmantojot kovariatīvo dispersiju analīzi, secināts, ka vidējās *EORTC QLQ-C30* DI vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami neietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,48) = 0,14$; $p = 0,870$).

Analizējot pacienta finansiālo grūtību rādītājus pēc ārstēšanas (*EORTC QLQ-C30*), starp grupām tie neatšķiras – kovariatīvo dispersiju analīze rāda, ka vidējās *EORTC QLQ-C30* FI vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami neietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,48) = 0,93$; $p = 0,389$).

Lai integrāli novērtētu HP simptomu pakāpi pirms un pēc ārstēšanas, aprēķināja visu *EORTC QLQ-C30* simptomu skalu (FA, NV, PA, DY, SL, AP, CO, DI) punktu summu – SY.

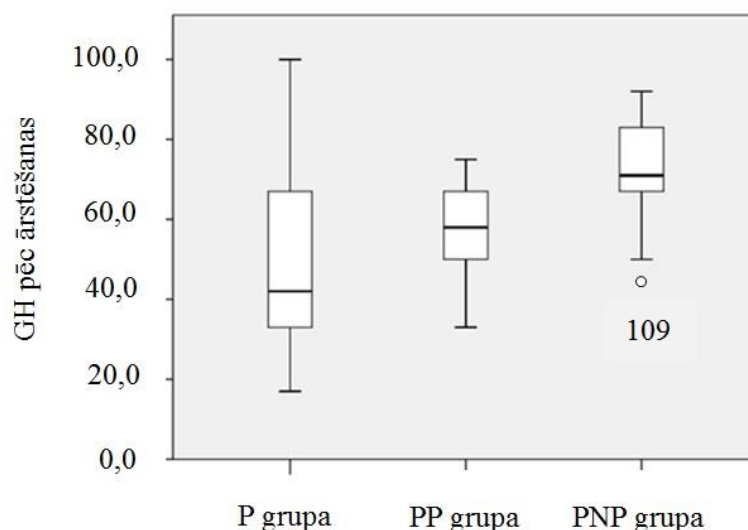


6.21. att. *EORTC QLQ-C30* simptomu skalu punktu summas (SY) vidējās vērtības pētījuma grupās pēc ārstēšanas

Balstoties uz kovariatīvo dispersiju analīzi, atfiltrējot pacientu vecumu, slimības ilgumu un SY pirms ārstēšanas, secināts, ka vidējās SY vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,47) = 12,15$; $p < 0,001$). Balstoties uz *Post-hoc Sidac* statistiskās analīzes metodi, secināts, ka statistiski ticami atšķiras P no PP grupas ($p = 0,009$) un P no PNP grupas ($p < 0,001$), bet PP no PNP grupas statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,098$) (sk. 6.21. att.). Taču p vērtība $< 0,1$ liecina par tendenci uz statistiski ticamām atšķirībām starp PP un PNP grupu.

Analizējot vispārējās veselības (GH) rādītājus pēc ārstēšanas, secināts, ka ir statistiski ticamas atšķirības starp grupām – izmantojot kovariatīvo dispersiju analīzi, secināts, ka vidējās *EORTC QLQ-C30* GH vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami

ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,48) = 8,84$; $p = 0,001$). Lietojot *Post-hoc Sidac* statistisko analīzi, secināts, ka P no PP grupas statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,217$), bet statistiski ticami atšķiras P no PNP grupas ($p < 0,001$) un PP no PNP grupas ($p = 0,014$) (sk. 6.22. att.).



6.22. att. EORTC QLQ-C30 vispārējās veselības (GH) vidējās vērtības pētījuma grupās pēc ārstēšanas

Analizējot *QLQ-PAN26* dzīves kvalitātes anketas datus, secināts, ka P grupā pēc ārstēšanas statistiski ticami samazinājās tikai šādi rādītāji: vēdera izejas traucējumi (AB), muskuļu nespēks (MW) un *QLQ-PAN26* punktu summa, bet pārējie rādītāji statistiski ticami neizmainījās (sk. 6.16. tab.).

PP grupā pēc ārstēšanas statistiski ticami samazinājās pankrēatiskās sāpes (PS), ēdiena daudzuma un ēdienkartes izvēles ierobežojumi (uzlabojās gremošanas funkcija – GI), vēdera izejas traucējumi (AB), vēdera uzpūšanās (AD), gremošanas traucējumi (ID), flatulence (FL), sausums mutē (DM), uztraukums par veselību nākotnē (FH) un *QLQ-PAN26* punktu summa, kā arī uzlabojās sava ķermeņa pieņemšana (BI), seksuālā funkcionēšana (SX) un spēja plānot dzīvi (LP) ($p < 0,05$; Vilkoksona tests), taču pārējie *QLQ-PAN26* rādītāji neizmainījās (sk. 6.17. tab.).

QLQ-PAN26 rādītāji P grupā

<i>QLQ-PAN26</i> rādītājs	Rādītāja vidējā vērtība [§] pirms ārstēšanas ± standartklūda	Rādītāja vidējā vērtība [§] pēc ārstēšanas ± standartklūda	Rādītāja izmaiņu pēc ārstēšanas p līmenis (Vilkoksona tests)
Pankreātiskās sāpes (PS)	51,00 ± 9,16	40,00 ± 7,08	0,176
Gremošanas funkcija (GI)	53,20 ± 12,41	35,10 ± 9,55	0,396
Ādas dzelte (JA)	10,00 ± 4,19	13,40 ± 5,16	0,581
Vēdera izejas traucējumi (AB)	44,90 ± 9,40	20,00 ± 7,70	0,016
Sava ķermeņa uztveršana (BI)	34,80 ± 8,56	31,50 ± 7,91	0,498
Apmierinātība ar veselības aprūpi (HS)	54,90 ± 12,50	44,90 ± 11,28	0,500
Seksuālā funkcionēšana (SX)	19,32 ± 4,93	22,10 ± 4,49	0,236
Vēdera uzpūšanās (AD)	53,10 ± 12,63	33,10 ± 8,12	0,141
Ēdienu garšas izmaiņas (FT)	23,10 ± 9,39	6,60 ± 4,17	0,102
Gremošanas traucējumi (ID)	59,80 ± 12,30	43,90 ± 6,64	0,121
Flatulence (FL)	39,70 ± 11,29	26,40 ± 9,10	0,131
Ķermeņa masas zudums (WL)	26,50 ± 10,30	33,30 ± 14,14	0,461
Muskuļu nespēks (MW)	46,30 ± 8,41	26,40 ± 9,10	0,039
Sausums mutē (DM)	39,80 ± 12,27	23,10 ± 8,15	0,066
Ārstēšanas blakusefekti (SE)	26,60 ± 12,29	23,20 ± 9,47	1,000
Uztraukums par veselību nākotnē (FH)	66,40 ± 10,56	66,40 ± 10,56	1,000
Spēja plānot dzīvi (LP)	49,80 ± 12,68	36,50 ± 10,98	0,225
<i>QLQ-PAN26</i> punktu summa	699,22 ± 88,36	525,90 ± 67,92	0,037

§ – vidējais aritmētiskais

QLQ-PAN26 rādītāji PP grupā

<i>QLQ-PAN26</i> rādītājs	Rādītāja vidējā vērtība [§] pirms ārstēšanas ± standartklūda	Rādītāja vidējā vērtība [§] pēc ārstēšanas ± standartklūda	Rādītāja izmaiņu pēc ārstēšanas p līmenis (Vilkoksona tests)
Pankreātiskās sāpes (PS)	31,09 ± 6,19	14,18 ± 3,62	0,001
Gremošanas funkcija (GI)	54,09 ± 4,49	39,18 ± 2,59	0,007
Ādas dzelte (JA)	3,00 ± 3,00	0,00 ± 0,00	0,317
Vēdera izejas traucējumi (AB)	12,27 ± 4,56	4,55 ± 3,23	0,008
Sava ķermeņa uztveršana (BI)	25,90 ± 4,06	12,27 ± 3,26	0,004
Apmierinātība ar veselības aprūpi (HS)	21,09 ± 9,28	21,18 ± 12,12	0,705
Seksuālā funkcionēšana (SX)	66,00 ± 0,00	40,42 ± 6,94	0,010
Vēdera uzpūšanās (AD)	60,09 ± 6,06	30,00 ± 5,37	< 0,001
Ēdienu garšas izmaiņas (FT)	3,00 ± 3,00	0,00 ± 0,00	0,317
Gremošanas traucējumi (ID)	51,09 ± 9,34	21,00 ± 6,71	0,001
Flatulence (FL)	57,00 ± 4,65	27,00 ± 4,02	0,001
Ķermeņa masas zudums (WL)	6,00 ± 4,02	3,00 ± 3,00	0,564
Muskuļu nespēks (MW)	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1,000
Sausums mutē (DM)	39,00 ± 7,47	15,00 ± 6,84	0,002
Ārstēšanas blakusefekti (SE)	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1,000
Uztraukums par veselību nākotnē (FH)	66,00 ± 0,00	54,00 ± 5,02	0,008
Spēja plānot dzīvi (LP)	33,00 ± 6,29	15,00 ± 5,20	0,011
<i>QLQ-PAN26</i> punktu summa	528,64 ± 32,31	296,78 ± 38,57	0,001

§ – vidējais aritmētiskais

QLQ-PAN26 rādītāji PNP grupā

<i>QLQ-PAN26</i> rādītājs	Rādītāja vidējā vērtība [§] pirms ārstēšanas ± standartklūda	Rādītāja vidējā vērtība [§] pēc ārstēšanas ± standartklūda	Rādītāja izmaiņu pēc ārstēšanas p līmenis (Vilkoksona tests)
Pankreatiskās sāpes (PS)	49,97 ± 5,36	11,48 ± 2,18	< 0,001
Gremošanas funkcija (GI)	68,61 ± 5,18	31,16 ± 3,89	< 0,001
Ādas dzelte (JA)	8,58 ± 3,25	2,74 ± 1,14	0,064
Vēdera izejas traucējumi (AB)	27,87 ± 6,13	7,55 ± 3,84	< 0,001
Sava ķermeņa uztveršana (BI)	35,45 ± 6,76	7,03 ± 2,01	0,004
Apmierinātība ar veselības aprūpi (HS)	13,42 ± 3,73	6,97 ± 3,60	0,165
Seksuālā funkcionēšana (SX)	13,42 ± 3,73	18,84 ± 3,60	< 0,001
Vēdera uzpūšanās (AD)	45,90 ± 5,49	14,29 ± 2,94	< 0,001
Ēdienu garšas izmaiņas (FT)	23,48 ± 5,59	2,13 ± 1,48	0,001
Gremošanas traucējumi (ID)	44,19 ± 6,24	7,45 ± 2,52	< 0,001
Flatulence (FL)	48,10 ± 5,95	12,55 ± 2,83	< 0,001
Ķermeņa masas zudums (WL)	13,90 ± 5,29	1,07 ± 1,06	0,028
Muskuļu nespēks (MW)	23,48 ± 5,59	8,52 ± 3,05	0,004
Sausums mutē (DM)	47,06 ± 6,69	12,77 ± 3,31	< 0,001
Ārstēšanas blakusefekti (SE)	6,39 ± 3,22	5,35 ± 3,48	0,730
Uztraukums par veselību nākotnē (FH)	78,13 ± 3,69	39,42 ± 4,18	< 0,001
Spēja plānot dzīvi (LP)	51,29 ± 5,74	12,77 ± 2,93	< 0,001
<i>QLQ-PAN26</i> punktu summa	624,00 ± 52,26	202,10 ± 18,61	< 0,001

§ – vidējais aritmētiskais

PNP grupas pacientiem pēc ārstēšanas konstatēja visu *QLQ-PAN26* simptomu samazināšanos, izņemot ādas dzelti, apmierinātību ar veselības aprūpi (HS) un ārstēšanas blakusefektu pakāpi (SE) (sk. 6.18. tab.).

Īpaši jāatzīmē, ka ārstēšanas blakusefektu pakāpe no pacienta viedokļa (*QLQ-PAN26* SE) pēc ārstēšanas statistiski ticami neizmainījās nevienā pētījuma grupā (sk. 6.16.–6.18. tab.).

***QLQ-PAN26* rādītāji pēc ārstēšanas – salīdzinājums
starp pētījuma grupām**

Rādītājs	Trīs grupu rādītāju salīdzinājums pēc ārstēšanas (ANCOVA tests, p vērtība)	Rādītāja salīdzinājums pēc ārstēšanas (ANCOVA <i>Post-hoc Sidac</i> analīze, p vērtība)		
		P un PP grupa	P un PNP grupa	PP un PNP grupa
Pankreātiskās sāpes (PS)	< 0,001	0,003	< 0,001	0,304
Gremošanas funkcija (GI)	0,025	0,157	0,306	0,007
Ādas dzelte (JA)	0,002	0,009	0,001	0,765
Vēdera izejas traucējumi (AB)	0,640	0,344	0,015	0,193
Sava ķermeņa uztveršana (BI)	< 0,001	0,007	< 0,001	0,212
Apmierinātība ar veselības aprūpi (HS)	0,318	0,316	0,132	0,683
Seksuālā funkcionēšana (SX)	0,177	0,959	0,147	0,194
Vēdera uzpūšanās (AD)	0,039	0,344	0,015	0,193
Ēdienu garšas izmaiņas (FT)	0,120	0,280	0,041	0,485
Gremošanas traucējumi (ID)	< 0,001	0,008	< 0,001	0,040
Flatulence (FL)	0,081	0,549	0,039	0,177
Ķermeņa masas zudums (WL)	0,001	0,010	< 0,001	0,586
Muskuļu nespēks (MW)	0,331	0,512	0,150	0,571
Sausums mutē (DM)	0,316	0,186	0,165	0,824
Ārstēšanas blakusefekti (SE)	0,042	0,016	0,034	0,354
Uztraukums par veselību nākotnē (FH)	0,013	0,316	0,005	0,088
Spēja plānot dzīvi (LP)	0,016	0,042	0,004	0,686
<i>QLQ-PAN26</i> punktu summa	< 0,001	0,002	< 0,001	0,046

Salīdzinot *QLQ-PAN26* rādītājus pēc ārstēšanas starp grupām, konstatēja, ka atšķīrās šādi rādītāji – pankreātiskās sāpes (PS), gremošanas funkcija (GI), ādas dzelte (JA), sava ķermeņa uztveršana (BI), vēdera uzpūšanās (AD), gremošanas traucējumi (ID), ķermeņa masas zudums (WL), ārstēšanas blakusefekti (SE), uztraukums par veselību nākotnē (FH), spēja plānot dzīvi (LP) un *QLQ-PAN26* punktu summa.

Balstoties uz kovariatīvo dispersiju analīzi, secināts, ka vidējās *QLQ-PAN26* GI vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,47) = 4,00$; $p = 0,025$). Izmantojot *Post-hoc Sidac* statistiskās analīzes metodi, secināts, ka statistiski ticami neatšķiras P no PP grupas ($p = 0,157$) un P no PNP grupas ($p = 0,306$), bet PP no PNP grupas statistiski ticami atšķiras ($p = 0,007$).

Kovariatīvo dispersiju analīzes rezultāti liecina, ka vidējās *QLQ-PAN26* JA vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,47) = 6,92$; $p = 0,002$). Izmantojot *Post-hoc Sidac* statistiskās analīzes metodi, secināts, ka statistiski ticami atšķiras P no PP grupas ($p = 0,009$) un P no PNP grupas ($p = 0,001$), bet PP no PNP grupas statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,765$).

Sava ķermeņa pieņemšanas rādītāji pēc ārstēšanas starp grupām izmainās – balstoties uz kovariatīvo dispersiju analīzi, secināts, ka vidējās *QLQ-PAN26* BI vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,47) = 11,44$; $p < 0,001$). Izmantojot *Post-hoc Sidac* statistiskās analīzes metodi, secināts, ka statistiski ticami atšķiras P no PP grupas ($p = 0,007$) un P no PNP grupas ($p < 0,001$), bet PP no PNP grupas statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,212$).

Balstoties uz kovariatīvo dispersiju analīzi, secināts, ka vidējās *QLQ-PAN26* AD vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,47) = 3,47$; $p = 0,039$). Izmantojot *Post-hoc Sidac* statistiskās analīzes metodi, secināts, ka P no PP grupas ($p = 0,344$) un PP no PNP grupas ($p = 0,193$) statistiski ticami neatšķiras, bet P no PNP grupas statistiski ticami atšķiras ($p = 0,015$).

Gremošanas traucējumu (ID) pakāpe pēc ārstēšanas atbilstoši *QLQ-PAN26* arī atšķiras starp pētījuma grupām – kovariatīvo dispersiju analīzes rezultāti rāda, ka vidējās *QLQ-PAN26* ID vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,47) = 15,74$; $p < 0,001$). Izmantojot *Post-hoc Sidac* statistiskās analīzes metodi, secināts, ka statistiski ticami atšķiras P no PP grupas ($p = 0,008$), P no PNP grupas ($p < 0,001$) un PP no PNP grupas ($p = 0,040$).

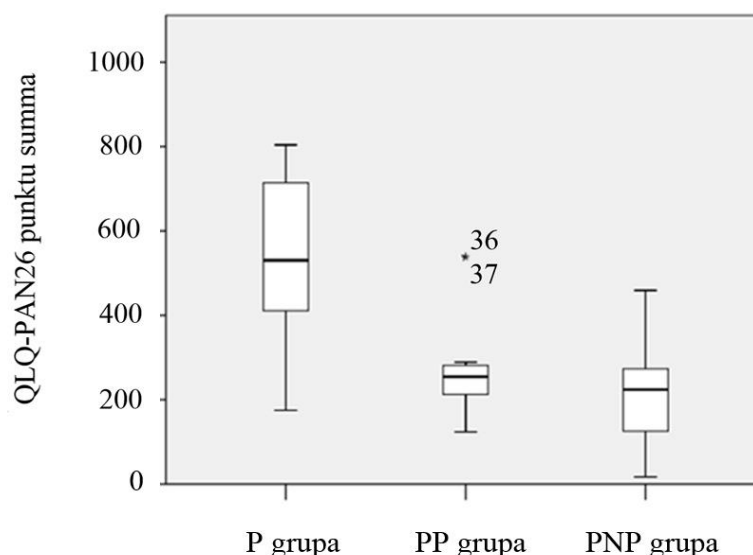
Ķermeņa masas zuduma (WL) pakāpe pēc ārstēšanas atbilstoši *QLQ-PAN26* arī atšķiras starp pētījuma grupām – vidējās *QLQ-PAN26* WL vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,47) = 7,75$; $p = 0,001$) (kovariatīvo dispersiju analīze). Izmantojot *Post-hoc Sidac* statistiskās analīzes metodi, secināts, ka statistiski ticami atšķiras P no PP grupas ($p = 0,010$) un P no PNP grupas ($p < 0,001$), bet PP no PNP grupas statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,586$).

Balstoties uz kovariatīvo dispersiju analīzi, secināts, ka vidējās *QLQ-PAN26* ārstēšanas blakusefektu (SE) vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,47) = 3,39$; $p = 0,042$). Izmantojot *Post-hoc Sidac* statistiskās analīzes metodi, secināts, ka statistiski ticami atšķiras P no PP grupas ($p = 0,016$) un P no PNP grupas ($p = 0,034$), bet PP no PNP grupas statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,354$).

Uztraukuma par veselību nākotnē (FH) pakāpe pēc ārstēšanas atbilstoši *QLQ-PAN26* atšķiras starp pētījuma grupām – vidējās *QLQ-PAN26* FH vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,47) = 4,79$; $p = 0,013$) (kovariatīvo dispersiju analīze). Izmantojot *Post-hoc Sidac* statistiskās analīzes metodi, secināts, ka P no PP grupas ($p = 0,316$) un PP no PNP grupas statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,088$), bet P no PNP grupas statistiski ticami atšķiras ($p = 0,005$).

Analizējot spēju plānot dzīvi (LP) pēc ārstēšanas, kovariatīvo dispersiju analīzes rezultāti rāda, ka vidējās *QLQ-PAN26* LP vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,47) = 4,00$; $p = 0,016$). Izmantojot *Post-hoc Sidac* statistiskās analīzes metodi, secināts, ka statistiski ticami atšķiras P no PP grupas ($p = 0,042$) un P no PNP grupas ($p = 0,004$), bet PP no PNP grupas statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,686$).

Lai papildus integrāli novērtētu *QLQ-PAN26* HP simptomu pakāpi, pirms un pēc ārstēšanas aprēķināja visu šīs anketas punktu summas. Balstoties uz kovariatīvo dispersiju analīzi, secināts, ka vidējās *QLQ-PAN26* summas vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,47) = 18,82$; $p < 0,001$). Izmantojot *Post-hoc Sidac* statistiskās analīzes metodi, secināts, ka statistiski ticami atšķiras P no PP grupas ($p = 0,002$), P no PNP grupas ($p < 0,001$) un PP no PNP grupas ($p = 0,046$). *QLQ-PAN26* summas vērtības pēc ārstēšanas papildus atspoguļotas 6.23. attēlā.



6.23. att. QLQ-PAN26 punktu summas vidējās vērtības pētījuma grupās pēc ārstēšanas

Lai noskaidrotu efektīvāko no lietotās medikamentozās ārstēšanas variantiem, šajā pētījumā par HP kombinēto medikamentozo terapiju 106 pacientiem pirms un pēc vienu mēnesi ilga ārstēšanas kursa tika noteikti 53 slimības klīniskie, papildizmeklējumu un DzK rādītāji.

Apkopojot pētījuma rezultātus, secināts, ka pankreatīna monoterapijas grupas pacientiem pēc ārstēšanas statistiski ticami uzlabojušies 14 rādītāji – samazinājās vēdersāpes no pacienta un ārsta viedokļa, uzlabojās apetīte, samazinājās leukocītu skaits asinīs, alfa amilāzes, ALAT, ASAT un UREA līmenis asinīs, kā arī DzK anketas sliktas dūšas un vemšanas, vēdera izejas traucējumu, muskuļu nespēka un HP simptomu pakāpe kopumā (*EORTC QLQ-C30* un *QLQ-PAN26*).

Pankreatīna un PSI kombinētās terapijas grupas pacientiem pēc ārstēšanas statistiski ticami uzlabojušies 38 rādītāji – samazinājās vēdersāpes no pacienta un ārsta viedokļa, vēdera izejas traucējumu pakāpe (pēc pacienta dienasgrāmatas) un steatoreja, samazinājās EGĀ, leukocītu skaits asinīs, alfa amilāzes, ALAT un ASAT līmenis asinīs, glikozes tolerances traucējumu pakāpe, kopējais klīniskais pankreatiskais indekss, kā arī paaugstinājās fiziskās, lomu, emocionālās, kognitīvās, sociālās funkcionēšanas, funkcionēšanas kopumā un vispārējās veselības rādītāji, samazinājās DzK anketas nespēka, sliktas dūšas un vemšanas, pankreatisko sāpju, miega traucējumu, apetītes samazināšanās, caurejas, HP simptomu kopumā un pacienta finansiālo grūtību pakāpe (*EORTC QLQ-C30* un *QLQ-PAN26*).

Pankreatīna, PSI un NSPL kombinētās terapijas grupai pēc ārstēšanas uzlabojušies 43 rādītāji – palielinājās ĶMI, samazinājās vēdersāpes no pacienta un ārsta viedokļa, vēdera izejas traucējumi un uzlabojās apetīte (pēc pacienta dienasgrāmatas), samazinājās steatoreja, EGĀ, leikocītu skaits asinīs, alfa amilāzes līmenis asinīs, kopējais klīniskais un vizuālais pankreatiskais indekss. Šīs grupas pacientiem pēc ārstēšanas uzlabojās arī šādi *EORTC QLQ-C30* dzīves kvalitātes rādītāji: paaugstinājās fiziskās, lomu, emocionālās, kognitīvās, sociālās funkcionēšanas, funkcionēšanas kopumā un vispārējās veselības rādītāji, samazinājās nespēks, slikta dūša un vemšana, pankreatiskās sāpes, aizdusa, miega traucējumi, uzlabojās apetīte, samazinājās aizcietējumi, caureja, HP simptomi kopumā un pacienta finansiālo grūtību pakāpe. Samazinājās arī šādi *QLQ-PAN26* dzīves kvalitātes rādītāji: pankreatiskās sāpes, vēdera izejas traucējumi, vēdera uzpūšanās, ēdienu garšas, gremošanas traucējumi izmaiņas, flatulence, ķermeņa masas zudums, muskuļu nespēks, sausums mutē, uztraukums par veselību nākotnē un visu *QLQ-PAN26* punktu summa, kā arī uzlabojās gremošanas funkcija, sava ķermeņa pieņemšana, seksuālā funkcionēšana un spēja plānot dzīvi.

Salīdzinot pētījumā lietotās medikamentozās terapijas ietekmi uz HP pacienta veselības rādītājiem, secināts, ka pankreatīna, PSI un NSPL kombinētās terapijas grupai pēc ārstēšanas, salīdzinot ar pankreatīna monoterapijas un pankreatīna un PSI kombinētās terapijas grupu, uzlabojās šādi 13 rādītāji: palielinājās ĶMI, samazinājās vēdersāpes (no pacienta un ārsta viedokļa) un vēdera izejas traucējumi (pēc pacienta dienasgrāmatas), samazinājās klīniskais pankreatiskais indekss un uzlabojās dzīves kvalitātes rādītāji – palielinājās emocionālā un kognitīvā funkcionēšana, funkcionēšana kopumā un vispārējā dzīves kvalitāte, samazinājās HP simptomu pakāpe kopumā, (*EORTC QLQ-C30*), kā arī pankreatiskās sāpes, gremošanas traucējumi, uztraukums par veselību nākotnē (*QLQ-PAN26*) un *QLQ-PAN26* punktu summa.

Analizējot pētījuma rezultātus, var secināt, ka ne pankreatīna monoterapijai, ne pankreatīna un PSI kombinētajai terapijai, salīdzinot ar pankreatīna, PSI un NSPL kombinēto terapiju, nav atrastas priekšrocības nevienā no analizētajiem rādītājiem.

7. DISKUSIJA

Ārstējot hronisku pankreatītu, pašlaik ir aktuālas vismaz divas problēmas – joprojām trūkst drošas metodes slimības gaitas smaguma un ārstēšanas efektivitātes novērtēšanai un vispāratzītas slimības medikamentozās ārstēšanas. Šī prospektīvā randomizētā kontroles pētījuma mērķis bija izstrādāt jaunas HP klīniskās gaitas smaguma un ADz izmaiņu smaguma novērtēšanas metodes un, lietojot pankreatīnu monoterapijā un kombinācijā ar PSI, kā arī kombinējot pankreatīnu, PSI un NSPL pacientiem ar HP, noskaidrot efektīvāko no lietotās medikamentozās ārstēšanas variantiem. Divas pētījuma grupas – pankreatīna monoterapijas un pankreatīna un PSI kombinētās terapijas grupu – izmantoja kā kontroles grupas pankreatīna, PSI un NSPL kombinētās terapijas grupai. Katra medikamentozās terapijas veida efektivitāti novērtēja un salīdzināja, analizējot HP pacientu anamnēzes datus, kā arī vēdersāpju, vēdera izejas traucējumu un apetītes samazināšanās pakāpi, laboratorisko un radioloģisko izmeklējumu rezultātus, kā arī dzīves kvalitātes rādītājus. Pētījumā piedalījās pacienti ar HP, kuriem nebija nepieciešama ķirurģiskā un endoskopiskā ārstēšana.

Grūtības HP diagnostikā, tātad arī slimības ārstēšanā un terapijas efektivitātes prognozēšanā, var izskaidrot ar atšķirīgo slimības morfoloģisko variantu esamību. Pēdējos gadu desmitos izšķir divas HP morfoloģiskās formas – lielo vadu un mazo vadu HP. Normas gadījumā *ductus pancreaticus* diametrs ir 2–3 mm [173].

Lielo vadu hroniskam pankreatītam ir raksturīga *ductus pancreaticus* dilatācija, tā sienīņu neregularitāte un konkrementi vada lūmenā, ir iespējama vada obstrukcija. Lielo vadu HP biežāk apstiprina vīriešiem, kas regulāri lieto alkoholu. Lielo vadu HP ir salīdzinoši viegli diagnosticēt ar radioloģiskām metodēm – parasti vairumā gadījumu HP attēldiagnostikas metodes dod pozitīvu atbildi. Šiem pacientiem parasti ir smagas persistējošas abdominālās sāpes, kas slikti padodas medikamentozai terapijai, tāpēc ļoti bieži šiem pacientiem ir indikācijas endoskopiskai vai ķirurģiskai ārstēšanai.

Mazo vadu hroniskam pankreatītam raksturīgs normāls vai pat sašaurināts *ductus pancreaticus* ADz parenhīmas fibrozes vai iekaisīgās tūskas dēļ. Šis HP morfoloģiskais variants vairāk ir raksturīgs sievietēm. Ir svarīgi, ka mazo vadu HP gadījumā funkcionālie testi var būt pozitīvi, taču attēldiagnostikas metodes var atspoguļot normu vai vieglas izmaiņas: nelīdzenās ADz kontūras, izkaisītus kalcinātus, ADz izmēra samazināšanos vai palielināšanos, neviendabīgu parenhīmas ehosuktūru.

Mazo vadu HP gadījumā slimības diagnostiku var apgrūtināt ne tikai normāls *ductus pancreaticus* diametrs, bet arī ADz vecuma izmaiņas un adipozitāte. Mazo vadu HP diagnoze ir iespējama, ja pacientam vienlaikus ar abdominālām sāpēm un malabsorbcijas simptomiem (vēdera izejas traucējumiem, svara zudumu un steatoreju) novēro normālu ADz morfoloģiju, radioloģiski izmeklējot orgānu. Mazo vadu HP gadījumā medikamentozā terapija bieži ir efektīva. Ir zināms, ka mazo vadu HP gadījumā ADz enzīmu substitūcijas terapijas efektivitāte abdominālo sāpju ārstēšanai ir ap 70%, bet lielo vadu HP gadījumā – tikai 25%. Turklāt endoskopiskā un ķirurģiskā ārstēšana ir indicēta parasti tikai HP komplikāciju vai medikamentozās terapijas neefektivitātes gadījumā.

Lai gan lielo vadu un mazo vadu HP var būt līdzīgi simptomi, šīs HP morfoloģiskās formas prasa atšķirīgu pieeju ārstēšanā [251]. Analizējot autores pētījuma datus, konstatēts, ka lielākā daļa (84,5%) pētījuma pacientu bija ar mazo vadu HP – šiem pacientiem *ductus pancreaticus* diametrs bija 3,5 mm un mazāks.

Pētījuma proporcija starp vīriešiem un sievietēm bija 1,79 (64,2% – vīrieši un 35,8% – sievietes). Tāda vīriešu un sieviešu proporcija atšķiras no dažu HP prevalences un incidences pētījumu pacientu dzimumu proporcijas. *Joergensen* un kolēģu pētījumā slimības biežuma proporcija starp vīriešiem un sievietēm bija 1,27 (56% – vīrieši, 44% – sievietes) [7], bet *Lévy* pētījumā – 5,07 [10]. HP alkohola etioloģiju, pēc literatūras datiem, konstatē 50–70% slimības gadījumu, turklāt vīriešiem ir biežāks alkohola inducēts HP [36], bet sievietēm – idiopātisks HP [53]. Pēdējos gadu desmitos attīstītās valstīs novēro alkohola izraisīta HP prevalences samazināšanos. Japānas 2000. gada pētījumā konstatēts, ka alkohola HP prevalence samazinājusies līdz 58,7% vīriešiem un 55,5% sievietēm [53], un šie dati ir saskaņā ar *Joergensen* un kolēģu pētījuma rezultātiem. Autores pētījumā slimības alkohola etioloģiju konstatēja 59,4% pacientu – 70,6% vīriešu un 39,5% sieviešu, kas liecina par to, ka alkohola izraisīta HP prevalence vīriešiem Latvijā joprojām ir augsta.

Viens no HP etioloģiskiem kofaktoriem ir tabakas smēķēšana. Autores pētījumā 50,9% pētījuma pacientu smēķēja – 67,7% vīriešu un 18,4% sieviešu. Neraugoties uz smēķēšanas ierobežošanas pasākumiem Latvijā, smēķēšanas izplatība ir liela [24]. Pētījuma pacientu vidējais vecums ir 53,3 gadi, kas atbilst literatūras datiem [12].

Autores pētījumā 97,2% pacientu bija HP ar vēdersāpēm. Vēdersāpes ir viens no galvenajiem HP simptomiem. Pašlaik nav vienota viedokļa par precīzāko HP vēdersāpju

izvērtēšanas metodi [202]. Klīniskos pētījumos biežāk lieto vizuālo analoģu skalu (VAS). Par vienu no precīzākajiem HP vēdersāpju novērtēšanas instrumentiem tiek uzskatīta metode, kas paredz 4 pazīmju – sāpju epizožu biežuma, sāpju intensitātes (arī pēc VAS), nepieciešamības lietot analgētiskos līdzekļus un darba nespējas HP dēļ – izvērtēšanu. Autores pētījumā nebija iespējams lietot minēto metodi, jo pētījuma PNP grupas pacienti lietoja NSPL ar analgētisko efektu un daudzi pacienti bija bezdarbnieki citu iemeslu, nevis HP, dēļ. Lai izvērtētu vēdersāpju intensitāti, autore izvēlējās lietot VAS, kā arī specifiskos DzK anketu jautājumus. Vēdersāpju izvērtēšanai pētījumā tika ņemts vērā pacienta un ārsta viedoklis. Pacienta viedoklis par vēdersāpēm tika analizēts pēc pacienta dienasgrāmatas datiem, lietojot modificēto VAS, un pēc atsevišķiem jautājumiem DzK anketās (*EORTC QLQ-C30* un *QLQ-PAN26*). Ārsta viedoklis par pacienta vēdersāpēm analizēts arī pēc modificētās VAS.

ADz eksokrīnās funkcijas izvērtēšanai noteica FE-1, lietojot *ELISA* poliklonālo antivielu metodi. Lietojot šo metodi, ir iespējams apstiprināt smagu un mērenu ADz eksokrīno mazspēju, taču šīs metodes augšējais jutības sliekšnis – 500 µg/g – traucēja novērot FE-1 dinamiku terapijas ietekmē 7 pacientiem ar saglabātu ADz eksokrīno funkciju, kam FE-1 līmenis bija virs 500 µg/g. Tādējādi FE-1 noteikšana ar *ELISA* metodi ir piemērota metode smagas un mērenas ADz eksokrīnās mazspējas apstiprināšanai, taču nav piemērota metode vieglas eksokrīnās mazspējas apstiprināšanai, kā arī lai izvērtētu medikamentozās terapijas efektu uz ADz eksokrīno funkciju pacientiem ar saglabātu ADz eksokrīno sekrēciju.

Medikamentozās terapijas efektivitātes novērtēšana pacientiem ar HP ir grūta problēma. Nav viena vienīga un droša HP terapijas efektivitātes kritērija, ir nepieciešams ievērot daudzu slimības simptomu, tai skaitā subjektīvo simptomu (vēdersāpju, apetītes samazināšanās) izpausmes, kā arī daudzu laboratorisko un citu izmeklējumu rādītājus. Pašreizējās HP klasifikācijas nav ērtas un precīzas slimības klīniskās gaitas smaguma novērtēšanai klīniskajā praksē. Pareizai HP terapijas izvēlei, tās efektivitātes izvērtēšanai un slimības gaitas prognozēšanai ir nepieciešams instruments, kas dotu iespēju noteikt slimības aktivitāti. Šī pieeja medicīnā nav jauna. Piemēram, smaguma un aktivitātes pakāpes izšķir bronhiālajai astmai, reimatoīdajam artrītam, autoimūnajai orbitopātijai un daudzām citām slimībām. HP gadījumā ir nepieciešama klasifikācija, kas ļautu kvantitatīvi vai puskvantitatīvi novērtēt nozīmīgākos slimības simptomus.

Lai kvantitatīvi novērtētu HP gaitas smagumu, šajā pētījumā tika izstrādāts klīniskais pankreatiskais indekss (KPI). KPI ietvaros var novērtēt un summēt tādas HP smaguma pazīmes kā ķirurģisko operāciju skaits, kas ir saistīts ar HP anamnēzē, stacionārās ārstēšanas kursu skaits HP paasinājumu dēļ, svara zudums, sāpju intensitāte, steatorejas pakāpe, diennakts defekāciju skaits, citas dispeptiskās sūdzības un glikozes tolerances traucējumu pakāpe. Pētījuma rezultāti rāda, ka KPI ir valīds instruments. Summārais KPI korelē arī ar galvenajiem DzK rādītājiem, un tas liecina, ka KPI objektīvi atspoguļo HP klīniskās gaitas smagumu.

Šajā pētījumā, analizējot dažāda tipa medikamentozās terapijas iznākumu, izdevās noteikt KPI prognostisko vērtību: ir iespējams prognozēt HP klīniskās gaitas uzlabošanos atkarībā no sākotnējā KPI un terapijas tipa. Ir nepieciešami tālāki pētījumi, lai noskaidrotu papildus HP medikamentozās terapijas efektivitātes prediktorus.

Analizējot KPI dinamiku pētījuma grupās, tika konstatēts, ka pacientiem ar HP PNP terapija slimības gaitas uzlabošanai ir efektīvāka, salīdzinot ar pankreatīna monoterapiju un pankreatīna kombināciju ar PSI. Autore uzskata, ka KPI var būt lietderīga metode HP klīniskajos pētījumos, kuru mērķis ir novērtēt ne tikai HP medikamentozās, bet arī endoskopiskās un ķirurģiskās ārstēšanas efektivitāti. KPI izmantošana klīniskajos pētījumos var dot iespēju izstrādāt vienotas rekomendācijas HP ārstēšanai atkarībā no slimības klīniskās ainas un gaitas smaguma. Klīniskajā praksē KPI var būt arī lietderīga metode HP gaitas novērošanai – KPI lietošana var palīdzēt apstiprināt, ka ārstēšana nav efektīva, un izvēlēties alternatīvu ārstēšanas veidu.

Šajā pētījumā ADz strukturālo izmaiņu smaguma novērtēšanai tika izstrādāts vizuālais pankreatiskais indekss – VPI. VPI kvantitatīvi atspoguļo galvenās HP raksturīgās ADz morfoloģiskās pazīmes – ADz galviņas izmēru, ehostruktūru, kalcinātu esamību, *ductus pancreaticus* diametru, pseidocistas, peripankreatisko fibrozi, nelīdzenās ADz kontūras un konkrementus *ductus pancreaticus* lūmenā. VPI nav atkarīgs no konkrētās ADz attēldiagnostikas metodes – VPI aprēķināšanai var izmantot vēdera dobuma USS, EUS un DT datus. Pētījuma gaitā VPI statistiski ticami uzlabojās tikai PNP grupā, ko var izskaidrot ar izteiktu ADz parenhīmas iekaisuma pakāpes mazināšanos, ko nenovēroja pārējās grupās. Tas nozīmē, ka PNP terapija spēj uzlabot arī HP morfoloģiskās pazīmes. Šajā pētījumā tika apstiprināta mērena VPI korelācija ar DzK rādītājiem pēc *EORTC QLQ-C30* – negatīvā korelācija ar vispārējo veselību pēc ārstēšanas un pozitīvā korelācija ar simptomu izteiktības pakāpi pēc ārstēšanas.

Pētījuma rezultāti rāda, kaut ļoti vāju un nenozīmīgu, VPI negatīvo korelāciju ar vēdersāpju intensitāti gan pirms, gan pēc ārstēšanas. Šis rezultāts nav paradokšs, jo ir zināms, ka vēlīnās HP stadijās ADz „izdegšanas sindroma” gadījumā vēdersāpes var mazināties, kaut arī HP morfoloģiskās pazīmes ir izteiktas. Šis novērojums var liecināt par to, ka VPI atspoguļo drīzāk HP raksturīgo ADz morfoloģisko izmaiņu stadijas, bet ne klīniskās gaitas smagumu. Ir zināms, ka HP vēlīnās stadijās aktuālāka kļūst segmentārās portālās hipertensijas, divpadsmitpirkstu zarnas un distālo žultsvadu stenozes, eksokrīnās un endokrīnās mazspējas attīstība. Šajā ziņā VPI var būt lietderīgs ķirurģiskās iejaukšanās indikāciju noteikšanai HP gadījumā. VPI 22.02.2012. reģistrēts kā izgudrojums LR Patentu valdē (patenta Nr. LV 14515 B) ar nosaukumu „Ķirurģiskās iejaukšanās indikāciju noteikšanas paņēmieni hroniska pankreatīta gadījumā” [250]. VPI izmantošana ir informatīvs, drošs un viegli lietojams paņēmieni, kas neprasa invazīvu izmeklēšanu un pacienta hospitalizāciju.

HP ārstēšana ir grūta problēma. Šai hroniskai progresējošai slimībai ir raksturīgas abdominālās sāpes, kas bieži ir rezistentas pret ārstēšanu, kā arī neatgriezenisks ADz parenhīmas zudums fibrozes dēļ un smagu hronisku komplikāciju attīstība. Ir zināmi vairāki HP abdominālo sāpju rašanās mehānismi – spiediena paaugstināšanās ADz vados un parenhīmā, iekaisums, ADz audu autolīze, ADz nervu šķiedru infiltrācija ar imūnām šūnām, kā arī ADz parenhīmas, nervu, gangliju un divpadsmitpirkstu zarnas kompresija, ADz audu išēmija, meteorisms un citi. Līdztekus sāpēm HP slimnieka pašsajūtu un darba spējas ietekmē arī nespēks, svara zudums, vēdera izejas traucējumi, apetītes samazināšanās un citi gremošanas traucējumi. Pacientiem ar HP bieži ir pazemināta DzK ar samazinātas fiziskās, lomu, emocionālās un sociālās funkcionēšanas rādītājiem.

Medikamentozā terapija ir galvenais HP ārstēšanas veids. HP ārstēšanai lieto veselu virkni medikamentu – ADz enzīmu preparātus, analgētiskos līdzekļus, PSI, antidepressantus, antioksidantus un citus, taču ārstēšanas rezultāti bieži nav apmierinoši. Pašlaik vispāratzīta HP medikamentozā ārstēšana vēl nav izstrādāta, un terapiju parasti izvēlas empīriski. HP ārstēšanas pamatā ir pankreatīnu lietošana.

ADz eksokrīnā sekrēcija regulējas pēc atgriezeniskās saites principa. ADz proteāzes, nokļūstot divpadsmitpirkstu zarnā, sašķeļ HCK-atbrīvojošo peptīdu, un tādēļ mazinās HCK līmenis asinīs un ADz enzīmu sekrēcijas stimulācija. Tas nozīmē, ka, pacientiem ar HP nozīmējot pankreatīnus, var cerēt uz ADz vadu un parenhīmas

spiediena un audu autolīzes samazināšanos, un tādējādi – uz abdominālo sāpju samazināšanos.

Pankreatīnu analgētiskajam efektam ir veltīti vairāki pētījumi. Šo pētījumu metaanalīzē ir izteikts secinājums par pankreatīnu neefektivitāti vēdersāpju ārstēšanā HP gadījumā [2]. Šādam secinājumam var būt dažādi izskaidrojumi. Pirmkārt, sešos pētījumos novēroja pārāk augstu pacientu populāciju heterogenitāti attiecībā pret slimības etioloģiju, etioloģiskajiem kofaktoriem, klīniskās gaitas formu un smagumu, vēdersāpju intensitāti un ārstēšanas ilgumu. Otrkārt, šajos pētījumos ir lietoti dažādi pankreatīni – ar zarnās šķīstošām mikrokapsulām un bez tām. Pētījumos, kuros lietots pankreatīns zarnās šķīstošās mikrokapsulās, analgētisko pankreatīna efektu nenovēroja [206, 207, 208, 209], bet pētījumos, kuros lietoti pankreatīni bez zarnās šķīstošām mikrokapsulām, šo efektu apstiprināja [147, 205]. Ir zināms, ka ADz sulas proteāzēm ir inhibējošs efekts uz ADz fermentu produkciju, tikai atrodoties proksimālo tievo zarnu lūmenā. Galvenais nosacījums, lai enzīmi atbrīvotos no zarnās šķīstošām mikrokapsulām, ir divpadsmitpirkstu zarnas pH – enzīmi atbrīvojas, ja PH ir 5,5–6,0. Pacientiem ar HP mēdz būt samazināta bikarbonātu produkcija un traucēta gastrointestinālā trakta motorika. Iespējams, ar to var izskaidrot, kāpēc pankreatīni zarnās šķīstošās mikrokapsulās atbrīvojas ārpus divpadsmitpirkstu zarnas – *jejunum* vai *ileum*, kā rezultātā ADz eksokrīnās sekrēcijas inhibīcija un sāpju mazināšanās nav iespējama. Kombinējot pankreatīnu ar PSI, var cerēt uz to, ka divpadsmitpirkstu zarnas pH, sasniedzot nepieciešamo līmeni, ļaus pankreatīniem atbrīvoties no mikrokapsulām divpadsmitpirkstu zarnas lūmenā. Iespējams, tas dotu iespēju inhibēt ADz eksokrīno sekrēciju efektīvāk, un rezultātā varētu gaidīt izteiktāku vēdersāpju samazināšanos. Autores pētījumā bija iespēja pacientiem ar HP salīdzināt pankreatīna monoterapijas un pankreatīna kombinācijas ar PSI efektu uz vēdersāpēm. Pētījuma rezultāti rāda, ka pacientiem, kuri saņēma pankreatīna un PSI kombināciju, sāpes mazinājās izteiktāk nekā pacientiem, kuri saņēma pankreatīna monoterapiju (*QLQ-PAN26* pankreatisko sāpju rādītājs).

Trijos no četriem pētījumiem, kuros bija secinājumi par pankreatīnu neefektivitāti HP sāpju ārstēšanā, terapijas kurss bija diezgan īss – 1–2 nedēļas, kas var nebūt pietiekams, lai sasniegtu vēlamo efektu. Parasti, lai spriestu par pankreatīnu efektu uz HP abdominālām sāpēm, rekomendē mēnesi ilgu terapijas kursu.

Minētajos pētījumos pankreatīns bija lietots lielās devās, kas pārsniedz rekomendējamās devas steatorejas ārstēšanai. Mössner pētījumā pacients saņēma 10 000 SV (Eiropas Farmakopejas vienības) proteāžu dienā [208], bet autores pētījumā – tikai 3750 SV (Eiropas Farmakopejas vienības). Vienā no pētījumiem pierādīts, ka proteāzes, būdamas proteīni, pārāk lielās devās var nevis inhibēt ADz eksokrīno sekrēciju, bet arī stimulēt, provocējot HCK sekrēciju, kas var pastiprināt sāpes [145].

Visos HP pētījumos, kuros konstatēts, ka pankreatīni nav efektīvi vēdersāpju ārstēšanai, ir paradoksāli augsts placebo efekts – līdz 40% [206, 207, 208, 209], kaut ir zināms, ka HP sāpes slikti padodas terapijai. Augsts placebo efekts šajos pētījumos dažu iemeslu dēļ traucēja izmantotās ārstēšanas efekta novērtēšanai. Pirmkārt, šie pētījumi pārsvarā bija „crossover” dizaina, kurā nebija perioda starp diviem ārstēšanas kursiem (angl. *wash out period*), kas var mākslīgi paaugstināt placebo efektu, ko var novērot dažos pētījumos [207, 208, 209]. Otrkārt, placebo efekts var būt kļūdaini augsts, kad analizē subjektīvos parametrus (sāpes, depresiju u. c.). Taču, piemēram, bakteriālās infekcijas, neauglības un hiperglikēmijas gadījumā placebo efekts parasti ir vājāks [213]. Nesen veiktā pētījumā, kurā analizēts placebo efekts, ārstējot HP sāpes, secināts, ka placebo efekts uz vēdersāpēm tomēr ir zemāks – tikai 20% [252]. Šis fakts, iespējams, traucēja apstiprināt pankreatīnu spēju mazināt HP vēdersāpes. Autores pētījumā pankreatīna analgētiskais efekts ir 34% ($p = 0,008$).

PSI lietošanu steatorejas gadījumā pašlaik rekomendē tikai pankreatīna efektivitātes paaugstināšanai. Ir pierādīts, ka pankreatīna un PSI kombinācija ir efektīvāka tauku absorbcijai, salīdzinot ar pankreatīna monoterapiju [253]. Ņemot vērā HP patogēnēzi, PSI var būt lietderīgi ne tikai kuņģa sekrēcijas, bet arī ADz eksokrīnās sekrēcijas mazināšanai, jo PSI spēj bloķēt H^+/K^+ ATF-āzes ADz vadu šūnās [3]. Rezultātā var gaidīt, ka mazināsies bikarbonātu un ūdens produkcija; tātad mazināsies arī spiediens ADz vados un vēdersāpes. Autores pētījumā PSI un pankreatīna kombinācija vēdersāpju, vēdera izejas traucējumu un citu HP simptomu mazināšanai bija efektīvāka, salīdzinot ar pankreatīna monoterapiju. Autores pētījuma rezultāti rāda, ka, atšķirībā no agrāk aprakstītām rekomendācijām, PSI loma HP ārstēšanā var būt plašāka.

Autore izvēlējās omeprazolu, jo šo medikamentu biežāk izmanto klīniskajā praksē, un tas ir lētāks un pieejamāks, salīdzinot ar pārējiem PSI. Atbilstoši PSI lietošanas rekomendācijām ir jālieto lētākais PSI [254]. Kas attiecas uz preparāta devu,

tad jāsaprot, ka omeprazola deva HP gadījumā nav noteikta. Biežākā omeprazola deva ir 20 mg vienu reizi dienā, to lieto kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlas (t. sk. NSPL izraisītas) gadījumā, taču gadījumos, kad ir nepieciešama izteiktāka HCl produkcijas supresija, omeprazola deva ir lielāka. Piemēram, erozīvā ezofagīta vai *H. pylori* eradikācijas terapijas gadījumā omeprazola deva ir 20 mg divas reizes dienā. Kaut arī zināms, ka omeprazola deva 20 mg vienu reizi dienā nodrošina HCl sekrēcijas supresiju līdz 97%, ir dati, ka omeprazola deva 20 mg divas reizes dienā nodrošina labāku kuņģa pH profilu nakts laikā. Nozīmējot omeprazolu 20 mg divas reizes dienā, nakts periodi ar kuņģa pH > 3 un > 4 ir nozīmīgi garāki, salīdzinot ar gadījumiem, kad omeprazols tiek lietots 20 mg devā vienu reizi dienā [255].

PSI ir daudz uzdevumu HP terapijā. Pētījumā PSI lietošanas mērķis bija supresēt kuņģa sālsskābes produkciju, inhibēt ADz vadu šūnu bikarbonātu un ūdens produkciju, aizsargāt pankreatīnu no inaktivācijas sālsskābes ietekmē un aizsargāt gastrointestinālā trakta gļotādu no iespējamā NSPL inducētā bojājuma. Iespējams, visus šos mērķus var sasniegt ar mazāku omeprazola devu. Ir nepieciešami tālāki pētījumi, lai pacientiem ar HP noskaidrotu optimālāko PSI devu.

HP vēdersāpju ārstēšanai NSPL rekomendē slimības ārstēšanas standarti [5, 202, 203, 204]. Hronisku sāpju gadījumā rekomendē izvairīties no ilgstošas NSPL lietošanas to iespējamo blakusefektu dēļ, taču NSPL blakusefektu biežums HP gadījumā nav plaši pētīts. Sulindaks HP gadījumā var būt lietderīgs ne tikai kā analgētiskais līdzeklis, bet arī kā līdzeklis, kas mazina ADz fibrozi un parenhīmas infiltrāciju ar imūnām šūnām [4]. NSPL var mazināt ADz vēža un gastrointestinālā vēža risku. Literatūras dati liecina, ka NSPL piemīt nopietni blakusefekti, bet tie ir būtiski atšķirīgi dažādiem preparātiem [249, 256] un dažāda vecuma pacientiem; tie ir augstāki pacientiem ar iepriekšēju gastrointestinālo notikumu anamnēzē un kortikosteroīdu lietošanas gadījumā. Riski ir atkarīgi arī no NSPL devas, primārās slimības un ārstēšanas ilguma. Ārstu raizes par NSPL gastrointestinālajām blaknēm daļēji rodas tāpēc, ka pacienti ar gastrointestināliem riskiem bieži lieto NSPL bez vienlaicīgas gastroprotektīvo līdzekļu lietošanas. Nosakot NSPL lietošanu, ārsti bieži ignorē šo preparātu lietošanas rekomendācijas [257, 258]. PSI pievienošana neselektīviem COX inhibitoriem būtiski samazina bīstamo gastrointestinālo komplikāciju risku. NSPL un PSI kombinācija ir ekonomiski lietderīga, jo PSI ir diezgan lēti, bet labums no to lietošanas ir liels [259]. Ņemot vērā šos faktus, pašlaik tirgū tiek piedāvātas fiksētas NSPL un PSI kombinācijas,

jo tikai trešdaļa pacientu ar nopietnām NSPL blaknēm saņem adekvātu gastroprotekciju, un tikai 44% no šiem pacientiem ir līdzestīgi [260, 261]. Pētījumos ir pierādīts, ka gastrointestinālām traktam selektīvie COX-2 inhibitori ir mazāk toksiski. Taču selektīviem COX-2 inhibitoriem piemīt augstāki kardiovaskulāro notikumu riski, salīdzinot ar neselektīviem COX inhibitoriem.

Autores pētījumā kā NSPL tika lietots aceklofenaks. Kaut arī aceklofenaks īsti nav selektīvais COX-2 inhibitors, taču tas galvenokārt inhibē COX-2. Aceklofenaks ir viens no drošākajiem NSPL gastrointestinālo blakusparādību ziņā [249]. Cenšoties mazināt iespējamās aceklofenaka blakusparādību riskus, pētījuma izslēgšanas kritērijos bija kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla, smagas aknu un nieru slimības, akūts cerebrāls un miokarda infarkts un izteikta sirds mazspēja. Visiem pacientiem pirms terapijas uzsākšanas tika veikta FGDS. Autores pētījumā aceklofenaks tika lietots ražotāja rekomendētās devās 30 dienas, ko var uzskatīt par īslaicīgu terapiju. Lai pacientiem ar HP noskaidrotu aceklofenaka drošību, pētījumā pacientiem pirms un pēc PNP terapijas novērtēja hemoglobīna līmeni, eritrocītu, ALAT, ASAT un UREA līmeni asinīs, kā arī slēptās asinis fēcēs. Pirms terapijas sešiem no 20 pacientiem P grupā, trijiem no 48 pacientiem PP grupā un trijiem no 38 pacienta PNP grupā novēroja vieglu anēmiju. Hemoglobīna līmenis asinīs pēc terapijas neizmainījās nevienā grupā, turklāt, salīdzinot grupas pēc terapijas savā starpā, arī atšķirību hemoglobīna līmenī nekonstatēja. Pēc terapijas vienu jaunu anēmijas gadījumu konstatēja tikai P grupā, bet PP un PNP grupā jaunus anēmijas gadījumus nekonstatēja. Pirms terapijas slēptās asinis fēcēs konstatēja 3 pacientiem no P grupas un 2 pacientiem no PNP grupas, taču pēc terapijas slēptās asinis fēcēs konstatēja vienam pacientam P un vienam pacientam PNP grupā. Abiem pacientiem, kuriem pēc terapijas kursa konstatēja slēptās asinis fēcēs, apstiprināja hemoroīdus. Pēc terapijas ALAT un ASAT līmenis mazinājās P un PP grupā ($p < 0,05$), bet PNP grupā palika nemainīgs. UREA līmenis pēc terapijas samazinājās P grupā, bet pārējās grupās – neizmainījās. Pētījuma gaitā pacientiem kardiovaskulāros notikumus nekonstatēja. Kopumā pētījuma rezultāti apstiprina, ka PNP kombinācija pacientiem ar HP paasinājumu ir droša un neizraisa nopietnas blaknes. Cenšoties mazināt iespējamās aceklofenaka blakusparādību riskus, ir nepieciešami tālāki pētījumi, lai noskaidrotu, vai mazākas aceklofenaka devas PNP terapijas ietvaros ir tikpat efektīvas arī pacientiem ar HP.

Pēc terapijas KMI pieauga statistiski nozīmīgi tikai PNP grupā. KMI samazināšanās pacientiem ar HP var būt saistīta ar apetītes samazināšanos un barības vielu absorbcijas traucējumiem. Diemžēl pētījuma grupas neatšķīrās pēc apetītes samazināšanās pēc ārstēšanas (pacienta dienasgrāmatas dati). Pētījuma gaitā apetīte nozīmīgi uzlabojās tikai P un PNP grupā. Apetīte var būt bada sajūtas daļa. Ir zināms, ka pacientiem ar HP apetīte bieži ir saglabāta, taču pacienti var ciest no postprandiālām sāpēm. Pacienti, cenšoties izvairīties no šīm sāpēm, ierobežo maltītes porciju un ēdienreīžu skaitu, kā rezultātā ķermeņa svars samazinās. Lai gan P un PP terapija arī paredzēja barības vielu uzsūkšanās uzlabošanos pacientiem ar HP, acīmredzot PNP terapija efektīvāk remdēja abdominālās sāpes, kā rezultātā šajā grupā nozīmīgi pieauga pacientu KMI. PNP grupā pēc ārstēšanas pacientiem novēroja labākus emocionālās funkcionēšanas rādītājus, salīdzinot ar P un PP grupu, kas šiem pacientiem var izteiktāk uzlabot arī apetīti un KMI. Slimības paasinājuma periodā pacientiem var būt slikta dūša, vemšana un intoksikācija, kas var būt sliktas apetītes iemesls. Diemžēl pētījuma grupas pēc ārstēšanas neatšķīrās pēc sliktas dūšas un vemšanas pakāpes (lietojot *EORTC QLQ-C30* NV).

Pētījuma rezultāti liecina, ka HP PNP terapija abdominālo sāpju un vēdera izejas traucējumu mazināšanai, ķermeņa masas indeksa paaugstināšanai, slimības klīniskās gaitas un pacientu dzīves kvalitātes uzlabošanai ir efektīvāka, salīdzinot ar pankreatīna monoterapiju un pankreatīna un PSI kombināciju. Pankreatīna, PSI un NSPL kombinācija HP ārstēšanai ir racionāla, jo tā ir patoģenētiski pamatota, efektīva, droša un ekonomiski lietderīga.

Šajā pētījumā bija daži ierobežojumi. Pētījumā netika veikta ģenētiskā izmeklēšana iespējamā hereditārā HP apstiprināšanai, kā arī IgG4 noteikšana iespējamā autoimūnā HP apstiprināšanai. Šie HP etioloģiskie varianti ir ļoti reti, un to esamība dažiem pacientiem diezin vai varēja ietekmēt pētījuma rezultātus. Pētījumā tika lietota HP patoģenētiski pamatota terapija, un tas nozīmē, ka šī terapija var būt efektīva neatkarīgi no konkrētas etioloģijas. Autoimūna HP gadījumā PNP terapija arī var būt efektīva, jo NSPL, pateicoties imūnsupresīvai iedarbībai, var būt efektīvi autoimūnu slimību gadījumā. NSPL piemīt primārs imūnsupresīvs efekts ar limfocītu aktivācijas mazināšanos un sekundārs efekts – pateicoties kapilāru caurlaidības samazināšanai, NSPL mazina imūno šūnu kontaktu ar antigēniem un stabilizē makrofāgu lizosomu membrānas.

Pētījumā tika iekļauti galvenokārt pacienti ar mazo vadu HP. Pētījuma secinājumus nevar attiecināt uz pacientiem ar lielo vadu HP. Ir zināms, ka lielo vadu HP gadījumā biežāk novēro persistējošas abdominālas sāpes, kas ir rezistentas pret medikamentozo terapiju. Pacientiem ar lielo vadu HP ir zemāka arī DzK.

Šajā pētījumā dažu iemeslu dēļ netika izmantots placebo. Pirmkārt, placebo lietošana ir nepieciešama gadījumā, ja nav izstrādāta slimības standarta ārstēšana. Otrkārt, vairāku HP pētījumu, kuros lietots placebo, lielā metaanalīzē ir aprēķināts placebo efekts HP slimniekiem ar abdominālām sāpēm. Treškārt, autores pētījumā P un PP grupas bija kontroles grupas savā starpā, kā arī PNP grupai.

Pētījumā atbilstoši KPI iekļauti galvenokārt pacienti ar vidēji smagu un smagu HP klīnisko gaitu. Šiem pacientiem PNP terapija bija efektīvākā no pielietotajiem terapijas variantiem. Tajā pašā laikā pētījumā iekļauts maz pacientu ar vieglu HP klīnisko gaitu pēc KPI. Šiem pacientiem ir grūti novērtēt medikamentozās terapijas efektivitāti, lietojot pētījumā izstrādātos terapijas efektivitātes kritērijus pēc KPI. Piemēram, lai novērtētu PNP terapijas efektu kā izteiktu vieglas gaitas HP gadījumā, ir nepieciešama KPI mazināšanās vidēji par 6 punktiem, kas, acīmredzot, ne vienmēr ir iespējams pacientiem ar vieglas gaitas HP (pēc KPI). Iespējams, pacientiem ar vieglu HP gaitu terapijas efekta novērtēšanai ir nepieciešams modificēt KPI kritērijus. Acīmredzot ir nepieciešami atsevišķi pētījumi, lai noskaidrotu medikamentozās terapijas efektivitāti pacientiem ar vieglu HP klīnisko gaitu.

8. SECINĀJUMI

1. Klīniskais pankreātiskais indekss kā integrāls objektīvs rādītājs ir valīds un atspoguļo hroniska pankreatīta gaitas smagumu un medikamentozās ārstēšanas efektivitāti slimniekiem ar hronisku pankreatītu.
2. Klīniskajam pankreātiskajam indeksam ir prognostiska nozīme, novērtējot pankreatīna monoterapijas, pankreatīna un protonu sūkņa inhibitora kombinācijas un pankreatīna, protonu sūkņa inhibitora un nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa kombinācijas efektivitāti hroniska pankreatīta gadījumā.
3. Vizuālais pankreātiskais indekss hroniska pankreatīta gadījumā atspoguļo aizkuņģa dziedzera strukturālo pārmaiņu smagumu un ļauj prognozēt ķirurģiskās ārstēšanas nepieciešamību.
4. Slimniekiem ar hronisku pankreatītu neatkarīgi no slimības gaitas smaguma medikamentozā ārstēšana ar pankreatīna, protonu sūkņa inhibitora un nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa kombināciju ir efektīvāka, salīdzinot ar pankreatīna monoterapiju un pankreatīna kombināciju ar protonu sūkņa inhibitoru.
5. Slimniekiem ar hronisku pankreatītu abdominālo sāpju, vēdera izejas traucējumu mazināšanai, kā arī ķermeņa masas indeksa paaugstināšanai un slimības klīniskās gaitas uzlabošanai pankreatīna, protonu sūkņa inhibitora un nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa kombinācija ir efektīvāka, salīdzinot ar pankreatīna monoterapiju un pankreatīna kombināciju ar protonu sūkņa inhibitoru.
6. Slimniekiem ar hronisku pankreatītu dzīves kvalitātes uzlabošanai pankreatīna, protonu sūkņa inhibitora un nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa kombinācija ir efektīvāka, salīdzinot ar pankreatīna monoterapiju un pankreatīna kombināciju ar protonu sūkņa inhibitoru.
7. Slimniekiem ar hronisku pankreatītu mēnesi ilga terapija ar pankreatīna, protonu sūkņa inhibitora un nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa kombināciju ir droša un neizraisa nopietnas blakusparādības.

9. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

1. Klīniskais pankreatiskais indekss ir objektīvs rādītājs, ko ieteicams izmantot hroniska pankreatīta klīniskās gaitas smaguma pakāpes un medikamentozās terapijas efektivitātes noteikšanai, kā arī pankreatīna, protonu sūkņa inhibitora un nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa efektivitātes prognozēšanai.
2. Slimniekiem ar hronisku pankreatītu vizuālais pankreatiskais indekss objektīvi atspoguļo aizkuņģa dziedzera parenhīmas strukturālo pārmaiņu smagumu, tāpēc šī indeksa lietošana ir ieteicama ķirurģiskās ārstēšanas nepieciešamības izvērtēšanai.
3. Pankreatīna, protonu sūkņa inhibitora un nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa kombinācija ir efektīva un ieteicama slimniekiem ar hronisku pankreatītu.

10. IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Ammann R.W. (1991) A critical appraisal of interventional therapy in chronic pancreatitis // *Endoscopy*, 23(3):191–193.
2. Brown A., Hughes M., Tenner S., *et al.* (1997) Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis // *Am J Gastroenterol*, 92(11):2032–2035.
3. Novak I., Wang J., Henriksen K.L., *et al.* (2011) Pancreatic bicarbonate secretion involves two proton pumps // *J Biol Chem*, 286(1):280–289.
4. Bai H., Chen X., Zhang L., Dou X. (2012) The effect of sulindac, a non-steroidal anti-inflammatory drug, attenuates inflammation and fibrosis in a mouse model of chronic pancreatitis // *BMC Gastroenterol* 24;12:115.
5. Danilāns A., Gardovskis J., Pokrotnieks J., *et al.* (2002) Hronisks pankreatīts. Diagnozes un ārstēšanas standarts. – Rīga: Gastroenteroloģijas Atbalsta fonds
6. Field M., Boat T., ed. (2011) *Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development Committee on Accelerating Rare Diseases Research and Orphan Product Development*. Institute of Medicine. – National Academies Press; Pp. 47.
7. Joergensen M., Brusgaard K., Crüger D., *et al.* (2010) Incidence, prevalence, etiology, and prognosis of first-time chronic pancreatitis in young patients: a nationwide cohort study // *Dig Dis Sci*, 55(10):2988–2998.
8. Díte P., Starý K., Novotný I., *et al.* (2001) Incidence of chronic pancreatitis in the Czech Republic // *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 13(6):749–750.
9. Secknus R., Mössner J. (2000) Changes in incidence and prevalence of acute and chronic pancreatitis in Germany // *Der Chirurg*, 71(3):249–252.
10. Lévy P., Barthet M., Mollard B.R., *et al.* (2006) Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications // *Gastroenterol Clin Biol*, 30:838–844.
11. Otsuki M. (2003) Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems // *J Gastroenterol*, 38(4):315–326.
12. Yadav D., Timmons L., Benson J., *et al.* (2011) Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study // *Am J Gastroenterol*, 106(12):2192–2199.

13. Garg P., Tandon R. (2004) Survey on chronic pancreatitis in the Asia-Pacific region // *J Gastroenterol Hepatol*, 19: 998–1004.
14. Apte M., Phillips P., Fahmy R., *et al.* (2000) Does alcohol directly stimulate pancreatic fibrogenesis? Studies with rat pancreatic stellate cells // *Gastroenterology*, 118(4):780–794.
15. Yadav D., Hawes R., Brand R., *et al.* (2009) Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis // *Arch Intern Med*, 169:1035–1045.
16. Owyang C., DiMagno M. (2009) Chronic pancreatitis // Yamada T, Alpers D., Kalloo A., Kaplowitz N., Owyang C., Powell D., (eds). *Textbook of gastroenterology, vol. 2. 5th ed.* – Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams and Wilkins; Pp. 1811–1852.
17. Jupp J., Fine D., Johnson C. (2010) The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 24:219–231.
18. Olsen T. (1978) The incidence and clinical relevance of chronic inflammation in the pancreas in autopsy material // *Acta Pathol Microbiol Scand*, 86A:361.
19. Latvijas veselības aprūpes statistikas gadagrāmata 2011. 13. izdevums. Slimību profilakses un kontroles centrs, 2012 // <http://www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika/> (skatīts 16.09.2013.).
20. Stacionārā palīdzība. Statistikas dati par stacionāro gultu fondu un tā izmantošanas rādītājiem, ķirurģiskā darba rādītājiem Latvijas stacionāros un stacionāros ārstētajiem pacientiem 2010. gadā. Veselības ekonomikas centrs, 2010 // <http://vec.gov.lv/uploads/files/4ecfde217b8b5.pdf> (skatīts 16.09.2013.).
21. WHO public hearing on harmful use of alcohol. Department of mental health and substance abuse. The World Health Organization, 2009 // www.who.int/substance_abuse/activities/1hearingsummaries.pdf (skatīts 12.09.2013.).
22. Latvia socioeconomic context. Alcohol consumption. The World Health Organization, 2011 // www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/profiles/lva.pdf (skatīts 12.09.2013.).
23. Levels of Consumption: Total adult per capita consumption by country. The World Health Organization, 2013 // <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A1032?lang=en> (skatīts 17.10.2013.).

24. Tobacco control country profiles The World Health Organization, 2013 // http://www.who.int/tobacco/surveillance/policy/country_profile/en/index.html (skatīts 16.09.2013.).
25. Levy P., Milan C., Pignon J.P., *et al.* (1989) Mortality factors associated with chronic pancreatitis. Unidimensional and multidimensional analysis of a medical-surgical series of 240 patients // *Gastroenterology*, 96:1165–1172.
26. Seicean A., Tantău M., Grigorescu M., *et al.* (2006) Mortality risk factors in chronic pancreatitis // *J Gastrointest Liver Dis*, 15(1):21–26.
27. Lankisch P., Lohr-Happe A., Otto J., Creutzfeldt W. (1993) Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease // *Digestion*, 54:148–155.
28. Pedrazzoli S., Pasquali C., Guzzinati S., *et al.* (2008) Survival rates and cause of death in 174 patients with chronic pancreatitis // *J Gastrointest Surg*, 12(11):1930–1937.
29. Lowenfels A., Maisonneuve P., Cavallini G. *et al.* (1994) Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study International Pancreatitis Study Group // *Am J Gastroenterol*, 89: 1467–1471.
30. Dufour M., Adamson M. (2003) The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis // *Pancreas*, 27:286.
31. Ammann R., Hammer B., Fumagalli I. (1973) Chronic pancreatitis in Zurich, 1963 – 1972. Clinical findings and follow-up studies of 102 cases // *Digestion*, 9(5):404 – 415.
32. Bourlier M., Barthet M., Berthezene P., *et al.* (1991) Is tobacco a risk factor for chronic pancreatitis and alcoholic cirrhosis? // *Gut*, 32(11):1392–1395.
33. Cavallini G., Frulloni L., Pederzoli P, *et al.* (1998) Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis in Italy // *Scand J Gastroenterol*, 33(8):880–889.
34. Frulloni L., Gabbrielli A., Pezzilli R., *et al.* (2009) Chronic pancreatitis: report from a multicenter Italian survey (PanCroInfAISP) on 893 patients // *Dig Liver Dis*, 41(4):311–317.
35. Pezzilli R., Morselli-Labate A., Fantini L., *et al.* (2007) Assessment of the quality of life in chronic pancreatitis using Sf-12 and EORTC QLQ-C30 questionnaires // *Dig Liver Dis*, 39(12):1077–1086.

36. Smith D., Burvill P. (1990) Relationship between male pancreatitis morbidity and alcohol consumption in Western Australia, 1971–84 // *Br J Addict*, 85(5):655–658.
37. Whitcomb D., Yadav D., Adam S., *et al.* (2008) Multicenter approach to recurrent acute and chronic pancreatitis in the United States: the North American Pancreatitis Study2 (NAPS2) // *Pancreatology*, 8(4–5):520–531.
38. Tinto A., Lloyd D., Kang J., *et al.* (2002) Acute and chronic pancreatitis – diseases on the rise: a study of hospital admissions in England 1989/90–1999/2000 // *Aliment Pharmacol Ther*, 16:2097–2105.
39. Spanier B., Dijkgraaf M., Bruno M. (2008) Trends and forecasts of hospital admissions for acute and chronic pancreatitis in the Netherlands // *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 20(7):653–658.
40. Talamini G., Bassi C., Falconi M., *et al.* (1996) Cigarette smoking: an independent risk factor in alcoholic pancreatitis // *Pancreas*, 12(2):131–137.
41. Balakrishnan V., Unnikrishnan A., Thomas V., *et al.* (2008) Chronic pancreatitis. A prospective nationwide study of 1086 subjects from India // *JOP*, 9(5):593 – 600.
42. Oomi K., Amano M. (1998) The epidemiology of pancreatic diseases in Japan // *Pancreas*, 16(3):233–237.
43. Everhart J., Ruhl C. (2009) Burden of digestive diseases in the United States Part III: liver, biliary tract, and pancreas // *Gastroenterology*, 136:1134–44.
44. Tinto A., Lloyd D., Kang J., *et al.* (2002) Acute and chronic pancreatitis-diseases on the rise: a study of hospital admissions in England 1989/90-1999/2000 // *Aliment Pharmacol Ther*, 16(12):2097–2105.
45. Wehler M., Nichterlein R., Fischer B., *et al.* (2004) Factors associated with health-related quality of life in chronic pancreatitis // *Am J Gastroenterol*, 99(1):138–146.
46. Etemad B., Whitcomb D. (2001) Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments // *Gastroenterology*, 120:682.
47. Lerch M., Mayerle J., Aghdassi A., *et al.* (2010) Advances in the etiology of chronic pancreatitis // *Dig Dis*, 28(2):324–329.
48. Durbec J., Sarles H. (1978) Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol, protein and lipid consumption // *Digestion*, 18:337–350.
49. Gastard J., Joubaud F., Farbos T., *et al.* (1973) Etiology and course of primary chronic pancreatitis in Western France // *Digestion*, 9:416–428.

50. Worning H. (1984) Chronic pancreatitis: pathogenesis, natural history and conservative treatment // *Clin Gastroenterol*, 13:871.
51. Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L., *et al.* (1994) The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis // *Gastroenterology*, 107:1481–1487.
52. Global Status Report on Alcohol 2004. World Health Organization, 2004 // [http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241562722_\(425KB\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241562722_(425KB).pdf) (skatīts 01.09.2014.).
53. Lin Y., Tamakoshi A., Matsuno S., *et al.* (2000) Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan // *J Gastroenterol*, 35(2):136–141.
54. Kristiansen L., Gronbaek M., Becker U., *et al.* (2008) Risk of pancreatitis according to alcohol drinking habits: a population-based cohort study // *Am J Epidemiol*, 168:932–937.
55. Singer M. (2002) Effect of ethanol and alcoholic beverages on the gastrointestinal tract in humans // *Rom J Gastroenterol*, 11(3):197–204.
56. Strate T., Yekebas E., Knoefel W., *et al.* (2002) Pathogenesis and the natural course of chronic pancreatitis // *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 14(9):929–934.
57. Gardner T., Kennedy A., Gelrud A., *et al.* (2010) Chronic pancreatitis and its effect on employment and health care experience: results of a prospective American multicenter study // *Pancreas*, 39(4):498–501.
58. Tolstrup J., Kristiansen L., Becker U., *et al.* (2009) Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study // *Arch Intern Med*, 169:603–609.
59. Maisonneuve P., Lowenfels A., Mullhaupt B., *et al.* (2005) Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis // *Gut*, 54:510–514.
60. Andriulli A., Botteri E., Almasio P., *et al.* (2010) Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis // *Pancreas*, 39(8):1205–1210.
61. Sadr-Azodi O., Andren-Sandberg A., Orsini N., *et al.* (2012) Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study // *Gut*, 61(2):262–267.
62. Nojgaard C., Becker U., Matzen P., *et al.* (2011) Progression from acute to chronic pancreatitis: prognostic factors, mortality, and natural course // *Pancreas*, 40(8):1195–1200.

63. Talamini G., Bassi C., Falconi M., *et al.* (2007) Smoking cessation at the clinical onset of chronic pancreatitis and risk of pancreatic calcifications // *Pancreas*, 35:320–326.
64. Santhosh S., Witt H., Morsche R., *et al.* (2008) A loss of function polymorphism (G191R) of anionic trypsinogen (PRSS2) confers protection against chronic pancreatitis // *Pancreas*, 36:317–320.
65. Whitcomb D., Gorry M., Preston R., *et al.* (1996) Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene // *Nature genetics*, 14:141–145.
66. Witt H., Luck W., Becker M., *et al.* (2001) Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis // *JAMA*, 285:2716–2717.
67. Felderbauer P., Klein W., Bulut K., *et al.* (2006) Mutations in the calcium-sensing receptor: a new genetic risk factor for chronic pancreatitis? // *Scand J Gastroenterol*, 41(3):343–348.
68. Rosendahl J., Witt H., Szmola R., *et al.* (2008) Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis // *Nature genetics*, 40:78–82.
69. Cohn J., Friedman K., Noone P., *et al.* (1998) Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis // *N Engl J Med*, 339(10):653–658.
70. Gorry M., Ghabbaizadeh D., Furey W., *et al.* (1997) Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis // *Gastroenterology*, 113(4):1063–1068.
71. Lee K., Ryu J., Yoon W., *et al.* (2005) Mutation analysis of SPINK1 and CFTR gene in Korean patients with alcoholic chronic pancreatitis // *Dig Dis Sci*, 50(10):1852–1856.
72. Pezzilli R., Morselli-Labate A., Mantovani V., *et al.* (2003) Mutations of the CFTR gene in pancreatic disease // *Pancreas*, 27:332–336.
73. Schneider A., Suman A., Rossi L., *et al.* (2002) SPINK1/PSTI mutations are associated with tropical pancreatitis and type II diabetes mellitus in Bangladesh // *Gastroenterology*, 123:1026–1030.
74. Pfützer R., Barmada M., Brunskill A., *et al.* (2000) SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis // *Gastroenterology*, 119(3):615–623.

75. Schneider A., LaRusch J., Sunb X., *et al.* (2011) Combined bicarbonate conductance-impairing variants in CFTR and SPINK1 variants are associated with chronic pancreatitis in patients without cystic fibrosis // *Gastroenterology*, 140:162–171.
76. Casals T., Aparisi L., Martínez-Costa C., *et al.* (2004) Different CFTR Mutational Spectrum in Alcoholic and Idiopathic Chronic Pancreatitis? // *Pancreas*, 28(4):374–379.
77. Rosendahl J., Landt O., Bernadova J., *et al.* (2013) CFTR, SPINK1, CTRC and PRSS1 variants in chronic pancreatitis: is the role of mutated CFTR overestimated? // *Gut*, 62:582–592.
78. Aoun E., Muddana V., Papachristou G., *et al.* (2010) SPINK1 N34S is strongly associated with recurrent acute pancreatitis but is not a risk factor for the first or sentinel acute pancreatitis event // *Am J Gastroenterol.* 105(2):446–451.
79. Masamune A., Ariga H., Kume K., *et al.* (2011) Genetic background is different between sentinel and recurrent acute pancreatitis // *J Gastroenterol Hepatol*, 26(6):97.
80. Le Bodic L., Bignon J., Raguénès O., *et al.* (1996) The hereditary pancreatitis gene maps to long arm of chromosome 7 // *Hum Mol Genet*, 5(4):549–554.
81. Howes N., Lerch M., Greenhalf W., *et al.* (2004) Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe // *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2(3):252–261.
82. Lowenfels A., Maisonneuve P., DiMagno E., *et al.* (1997) Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group // *J Natl Cancer Inst*, 89(6):442–446.
83. Goebell H., Hotz J. (1975) Nutritional aspects of chronic pancreatitis in Germany // *Biol Gastrtoenterol*, 1975:365.
84. Johnson C., Toh S., Campbell M. (2004) Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis // *Pancreatology*, 4:1–6.
85. Papachristou G., Papachristou D., Avula H., *et al.* (2006) Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response // *Pancreatology*, 6:279–285.

86. Ammann R., Raimondi S., Maisonneuve P., *et al.* (2010) Is obesity an additional risk factor for alcoholic chronic pancreatitis? // *Pancreatology*, 10(1):47–53.
87. Shoelson S., Herrero L., Naaz A. (2007) Obesity, inflammation, and insulin resistance // *Gastroenterology*, 132(6):2169–2180.
88. Whitcomb D. Gene mutations as a cause of chronic pancreatitis. In: Ammann R., Büchler M., Adler G., *et al.*, editors. (2005) *Pancreatitis: Advances in Pathobiology, Diagnosis and Treatment*. Falk Symposium 143. Springer, Dordrecht; Pp. 139–152.
89. Girish B., Rajesh G., Vaidyanathan K., Balakrishnan V. (2011) Assessment of cassava toxicity in patients with tropical chronic pancreatitis // *Trop Gastroenterol*, 32(2):112–116.
90. Mathangi D., Namasivayam A., Mohan V. (1996) Chronic cassava feeding on pancreatic function and histology in albino rats // *Tropical Gastroenterology and Hepatology, Jaipur*. Proceedings of the Second International Conference:6.
91. Van Gossum A., Closset P., Noel E., *et al.* (1996) Deficiency in antioxidant factors in patients with alcohol-related chronic pancreatitis // *Dig Dis Sci*, 41:1225–1231.
92. Uscanga L., Kennedy R., Grimaud J., *et al.* (1984) Immunolocalisation des collagènes de al laminine et fibronectine dans la matrice conjonctive du pancreas normal et dans la pancreatite obstructive du rat // *Gastroenterol Clin Biol*, 20A:170.
93. Cotton P. (1980) Congenital anomaly of pancreas divisum as cause of obstructive pain and pancreatitis // *Gut*, 21(2):105–114.
94. Sahel J., Cros R., Bourry J., Sarles H. (1982) Clinico-pathological conditions associated with pancreas divisum // *Digestion*, (1):1–8.
95. Delhaye M., Engelholm L., Cremer M. (1985) Pancreas divisum: congenital anatomic variant or anomaly? Contribution of endoscopic retrograde dorsal pancreatography // *Gastroenterology*, 89(5):951–958.
96. Okazaki K. (2005) Autoimmune pancreatitis: etiology, pathogenesis, clinical findings and treatment. The Japanese experience // *JOP*, 6(1):89–96.
97. Pearson R., Longnecker D., Chari S., *et al.* 2003) Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? // *Pancreas* 27(1):1–13.
98. Okazaki K. (2008) Autoimmune pancreatitis. In: Beger HG, Buchler M, Kozarek R, Lerch M, Neoptolemos J, Warshaw A, Whitcomb D, Shiratori K. *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery, 2nd Edition*. Wiley-Blackwell; Pp. 420–426.

99. Okazaki K., Uchida K., Ohana M., *et al.* (2000) Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response // *Gastroenterology*, 118(3):573–581.
100. Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T., *et al.* (2006) Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal // *J Gastroenterol*, 41(7): 626–631.
101. Chari S., Smyrk T., Levy M., *et al.* (2006) Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience // *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4(8):1010–1016.
102. Glueck C., Lang J., Hamer T., Tracy T. (1994) Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis when estrogen replacement therapy is given to hypertriglyceridemic women // *J Lab Clin Med*, 123(1):59–64.
103. Goebell H. (1976) The role of calcium in pancreatic secretion and disease // *Acta Hepatogastroenterol*, 23(2):151–161.
104. Bhadada S., Udawat H., Bhansali A., *et al.* (2008) Chronic pancreatitis in primary hyperparathyroidism: comparison with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis // *J Gastroenterol Hepatol*, 23(6):959–964.
105. Bishop M., Ahmed M., Freedman S., *et al.* (1999) Cystic fibrosis phenotype testing in patients with chronic and recurrent acute pancreatitis // *Pediatr Res Suppl*, 19:208.
106. Kume K., Masamune A., Mizutamari H., *et al.* (2005) Mutations in the serine protease inhibitor Kazal Type 1 (SPINK1) gene in Japanese patients with pancreatitis // *Pancreatology*, 5(4-5):354–360.
107. Gomez C., Codoceo R., Fernandez Calle P., *et al.* (1991) Basal and postprandial cholecystokinin values in chronic pancreatitis with and without abdominal pain // *Digestion*, 48(3):134–140.
108. Slaff J., Wolfe M., Toskes P. (1985) Elevated fasting cholecystokinin levels in pancreatic exocrine impairment: evidence to support feedback regulation // *J Lab Clin Med*, 105(3):282–285.
109. Whitcomb D. (1999) Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis // *Gut*, 45:317–322.
110. Hofbauer B., Saluja A., Lerch M., *et al.* (1998) Intra-acinar cell activation of trypsinogen during caerulein-induced pancreatitis in rats // *Am J Physiol*, 275:G352–362.

111. De Lisle R. (2005) Altered posttranslational processing of glycoproteins in cerulein-induced pancreatitis // *Exp Cell Res*, 308(1):101–113.
112. Criddle D., Sutton R., Petersen O. (2006) Role of Ca²⁺ in pancreatic cell death induced by alcohol metabolites // *J Gastroenterol Hepatol*, 21 Suppl 3:S14–17.
113. Hietaranta A., Singh V., Bhagat L., *et al.* (2001) Water immersion stress prevents caerulein-induced pancreatic acinar cell NF-κB activation by attenuating caerulein-induced intracellular Ca²⁺ changes // *J Biol Chem*, 276(22):18742–18747.
114. Frossard J., Saluja A., Mach N., *et al.* (2002) In vivo evidence for the role of GM-CSF as a mediator in acute pancreatitis-associated lung injury // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 283(3):L541–548.
115. Lundberg A., Granger N., Russell J., *et al.* (2000) Temporal correlation of tumor necrosis factor-α release, upregulation of pulmonary ICAM-1 and VCAM-1, neutrophil sequestration, and lung injury in diet-induced pancreatitis // *Gastrointest Surg*, 4(3):248–257.
116. Pham C. (2008) Neutrophil serine proteases fine-tune the inflammatory response // *Int J Biochem Cell Biol*, 40:1317–1333.
117. Guyan P., Uden S., Braganza J. (1990) Heightened free radical activity in pancreatitis // *Free Radic Biol Med*, 1990;8:347–354.
118. Tandon R., Garg P. (2011) Oxidative stress in chronic pancreatitis: pathophysiological relevance and management // *Antioxid Redox Signal*, 15(10):2757–2766.
119. Yu J., Lim J., Kim K., *et al.* (2005) NADPH oxidase and apoptosis in cerulein-stimulated pancreatic acinar AR42J cells // *Free Radic Biol Med*, 39(5):590–602.
120. Rau B., Poch B., Gansauge F., *et al.* (2000) Pathophysiologic role of oxygen free radicals in acute pancreatitis: initiating event or mediator of tissue damage? // *Ann Surg*, 231(3):352–360.
121. Dubois R., Abramson S., Crofford L., *et al.* (1998) Cyclooxygenase in biology and disease // *FASEB J*, 12(12):1063–1073.
122. Funk C. (2001) Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology // *Science*, 30;294(5548):1871–1875.
123. Schlosser W., Scholler S., Ramadani M., *et al.* (2002) Cyclooxygenase-2 is overexpressed in chronic pancreatitis // *Pancreas*, 25:26–30.

124. Koliopanos A., Freiss H., Kleeff J., *et al.* (2001) Cyclooxygenase 2 expression in chronic pancreatitis: correlation with stage of the disease and diabetes mellitus // *Digestion*, 64:240–247.
125. Lange L., Sobel B. (1983) Mitochondrial dysfunction induces by fatty acid ethyl esters, myocardial metabolites of ethanol // *J Clin Invest*, 72:724–731.
126. Gukovskaya A., Vaquero E., Zaninovic V., *et al.* (2002) Neutrophils and NADPH oxidase mediate intrapancreatic trypsin activation in murine experimental acute pancreatitis // *Gastroenterology*, 122(4):974–984.
127. Gukovsky I., Lugea A., Shahsahebi M., *et al.* (2008) A rat model reproducing key pathological responses of alcoholic chronic pancreatitis // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 294(1):G68–79.
128. Kuroda J., Suda K., Hosokawa Y. (1998) Periacinar collagenization in patients with chronic alcoholism // *Pathol Int*, 48:857–868.
129. Mareninova O., Sung K., Hong P., *et al.* (2006) Cell death in pancreatitis: caspases protect from necrotizing pancreatitis // *J Biol Chem* 281(6):3370–3381.
130. Talukdar R., Saikia N., Singal D., Tandon R. (2006) Chronic pancreatitis: evolving paradigms // *Pancreatology*, 6:440–449.
131. Suda K., Takase M., Takei K., *et al.* (1996) Histopathologic study of coexistent pathologic states in pancreatic fibrosis in patients with chronic alcohol abuse: two distinct pathologic fibrosis entities with different mechanisms // *Pancreas*, 12:369–372.
132. Saotome T., Inoue H., Fujiyama Y., Bamba T. (1997) Morphological and immunocytochemical identification of periacinar fibroblast-like cells derived from human pancreatic acini // *Pancreas*, 14:373–382.
133. Kuno A., Yamada T., Masuda K., *et al.* (2003) Angiotensin-converting enzyme inhibitor attenuates pancreatic inflammation and fibrosis in male Wistar Bonn/Kobori rats // *Gastroenterology*, 124(4):1010–1019.
134. Yamada T., Kuno A., Masuda K., *et al.* Candesartan, an angiotensin II receptor antagonist, suppresses pancreatic inflammation and fibrosis in rats // *J Pharmacol Exp Ther*, 307(1):17–23.
135. Whitcomb D., Barmada M. (2007) A systems biology approach to genetic studies of pancreatitis and other complex diseases // *Cell Mol Life Sci*, 64(14):1763–1777.

136. Ammann R., Akovbiantz A., Largiader F., *et al.* (1984) Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients // *Gastroenterology*, 86:820–828.
137. Thuluvath P., Imperio D., Nair S., *et al.* (2003) Chronic pancreatitis. Long-term pain relief with or without surgery, cancer risk, and mortality // *J Clin Gastroenterol*, 36:159–165.
138. Ammann R., Muellhaupt B. (1999) The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis // *Gastroenterology*, 116:1132–1140.
139. Muellhaupt B., Truninger K., Ammann R. (2005) Impact of etiology on the painful early stage of chronic pancreatitis: a long-term prospective study // *Z Gastroenterol*, 43:1293–1301.
140. Debas H., Grossman, M. (1973). Pure cholecystokinin: pancreatic protein and bicarbonate response // *Digestion*, 9:469–481.
141. Owyang C., Louie D., Tatum D. (1983) Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion suppression of cholecystokinin release by trypsin // *Gastroenterology*, 84:1268.
142. Dlugosz J., Fölsch U., Creutzfeldt W. (1983) Inhibition of intraduodenal trypsin does not stimulate exocrine pancreatic secretion in man // *Digestion*, 26(4):197–204.
143. Hotz J., Ho S., Go V., DiMagno E. (1983) Short-term inhibition of duodenal tryptic activity does not affect human pancreatic, biliary, or gastric function // *J Lab Clin Med*, 101(3):488–495.
144. Layer P., Jansen J., Cherian L., *et al.* (1990) Feedback regulation of human pancreatic secretion. Effects of protease inhibition on duodenal delivery and small intestinal transit of pancreatic enzymes // *Gastroenterology*, 98(5 Pt 1):1311–1319.
145. Mössner J., Wresky H., Kestel W., *et al.* (1989) Influence of treatment with pancreatic extracts on pancreatic enzyme secretion // *Gut*, 30(8):1143–1149.
146. Miyasaka K., Guan D., Liddle R., Green G. (1989) Feedback regulation by trypsin: evidence for intraluminal CCK-releasing peptide // *Am J Physiol*, 257(2 Pt 1):G175–181.
147. Slaff, J., Jacobson D., Tillman C., *et al.* (1984) Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion // *Gastroenterology*, 87:44–52.

148. Garces M., Gomez-Cerezo J., Codoceo R., *et al.* (1998) Postprandial cholecystokinin response in patients with chronic pancreatitis in treatment with oral substitutive pancreatic enzymes // *Dig Dis Sci*, 43(3):562–566.
149. Manes G., Büchler M., Pieramico O., *et al.* (1994) Is increased pancreatic pressure related to pain in chronic pancreatitis? // *Int J Pancreatol*, 15(2):113–117.
150. Reber H., Karanjia N., Alvarez C., *et al.* (1992) Pancreatic blood flow in cats with chronic pancreatitis // *Gastroenterology*, 103(2):652–659.
151. Bockman D., Buchler M., Malfertheiner P., Beger H. (1988) Analysis of nerves in chronic pancreatitis // *Gastroenterology*, 94(6):1459–1469.
152. Di Sebastiano P., Mola F., Febbo C., *et al.* (2000) Expression of interleukin 8 (IL-8) and substance P in human chronic pancreatitis // *Gut*, 47(3):423–428.
153. Di Magno E. (1979) Medical treatment of pancreatic insufficiency // *Mayo Clin Proc*, 54:435–442.
154. Mayerle J., Simon P., Lerch M. (2008) Clinical and laboratory diagnosis of chronic pancreatitis. In: Beger H., Buchler M., Kozarek R., Lerch M., Neoptolemos J., Warshaw A., Whitcomb D., Shiratori K. *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery, 2nd Edition*. Wiley-Blackwell; Pp. 458–468.
155. Gullo L., Parenti M., Monti L., *et al.* (1990) Diabetic retinopathy in chronic pancreatitis // *Gastroenterology*, 98(6):1577–1581.
156. Nemeth E., Valore E., Territo M. *et al.* (2003) Hepcidin a putative mediator of anemia of inflammation is a type II acute phase protein // *Blood*, 101:2461–2463.
157. Nemeth E., Rivera S., Gabajan V., *et al.* (2004) IL6 mediates hypoferremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // *J Clin Inv*, 113(9):1271–1276.
158. Muddana V., Whitcomb D., Khalid A., *et al.* (2009) Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis // *Am J Gastroenterol*, 104:164–170.
159. Piubello W., Vantini I., Scuro L., *et al.* (1982) Gastric secretion, gastroduodenal histological changes, and serum gastrin in chronic alcoholic pancreatitis // *Am J Gastroenterol*, 77(2):105–110.
160. Gullo L. (2000) Familial pancreatic hyperenzymemia // *Pancreas*, 20:158–160.
161. Malfertheiner P., Büchler M. (1989) Correlation of imaging and function in chronic pancreatitis // *Radiol Clin North Am*, 27(1):51–64.

162. Draganov P., George S., Toskes P., Forsmark C. (2004) Is a 15-minute collection of duodenal secretions after secretin stimulation sufficient to diagnose chronic pancreatitis? // *Pancreas*, 28(1):89–92.
163. Dominici R., Franzini C. (2002) Fecal elastase-1 as a test for pancreatic function: a review // *Clin Chem Lab Med*, 40(4):325–332.
164. Frulloni L., Scattolini C., Katsotourchi A., *et al.* (2010) Exocrine and endocrine pancreatic function in 21 patients suffering from autoimmune pancreatitis before and after steroid treatment // *Pancreatology*, 10:129–133.
165. Walkowiak J., Witmanowski H., Strzykala K., *et al.* (2003) Inhibition of endogenous pancreatic enzyme secretion by oral pancreatic enzyme treatment // *Eur J Clin Invest*, 33(1):65–69.
166. Hahn J., Bochnig S., Kerner W., *et al.* (2005) A new fecal elastase 1 test using polyclonal antibodies for the detection of exocrine pancreatic insufficiency // *Pancreas*, 30(2):189–191.
167. Hardt P., Hauenschild A., Nalop J., *et al.* (2003) The commercially available ELISA for pancreatic elastase 1 based on polyclonal antibodies does measure an as yet unknown antigen different from purified elastase 1. Binding studies and clinical use in patients with exocrine pancreatic insufficiency // *Z Gastroenterol*, 41:903–906.
168. Schneider A., Funk B., Caspary W., Stein J. (2005) Monoclonal versus polyclonal ELISA for assessment of fecal elastase concentration: pitfalls of a new assay // *Clin chem*, 51(6):1052–1054.
169. Fine K., Fordtran J. (1992) The effect of diarrhea on fecal fat excretion // *Gastroenterology*, 102(6):1936–1939.
170. Van de Kamer J., ten Bokkel Huinink H., Weijers H. (1949) Rapid method for the determination of fat in feces // *J Biol Chem*, 177:347–355.
171. Drummey G., Benson J., Jones C. (1961) Microscopical examination of the stool for steatorrhea // *N Engl J Med*, 264:85–87.
172. Sarner M., Cotton P. (1984) Classification of pancreatitis // *Gut*, 25:756–759.
173. Weill F. (1993) Pancreas. In: Goldberg B (Ed) *Textbook of abdominal ultrasound*. Baltimore: Williams and Wilkins; Pp. 173–193.

174. Makowiec F., Riediger H., Emmrich J., *et al.* (2004) Prophylactic splenectomy for splenic vein thrombosis in patients undergoing resection for chronic pancreatitis // *Zentralbl Chir*, 129(3):191–195.
175. Sahai A., Zimmerman M., Aabakken L., *et al.* (1998) Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangio-pancreatography // *Gastrointest Endosc*, 48:18–25.
176. Zimmermann M., Mishra G., Lewin D., *et al.* (1997) Comparison of EUS findings with histopathology in chronic pancreatitis // *Gastrointest Endosc*, 45:A185.
177. Catalano M., Sahai A., Levy M., *et al.* (2009) EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification // *Gastrointest Endosc*, 69:1262–1263.
178. Hessel S., Siegelman S., McNeil B., *et al.* (1982) A prospective evaluation of computed tomography and ultrasound of the pancreas // *Radiology*, 143(1):129–133.
179. Catalano M., Lahoti S., Geenen J., Hogan W. (1998) Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography, and secretin test in the diagnosis of chronic pancreatitis // *Gastrointest Endosc*, 48(1):11–17.
180. Ueno E., Takada Y., Yoshida I., *et al.* (1998) Pancreatic diseases: evaluation with MR cholangiopancreatography // *Pancreas*, 16(3):418–426.
181. Symposium on the etiology and pathological anatomy of chronic pancreatitis: Marseilles, 1963 (1964) // *Am J Dig Dis*, 9:371–376.
182. Uomo G. (2002) How far are we from the most accurate classification system for chronic pancreatitis? // *J Pancreas (Online)*, 3(3):62–65.
183. Sarles H., Adler G., Dani R., *et al.* (1989) The pancreatitis classification of Marseilles-Rome 1988 // *Scand J Gastroenterol*, 24:641–642.
184. Ammann R. (1997) A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of international workshop on chronic pancreatitis // *Pancreas*, 14:215–221.
185. Homma T., Harada H., Koizumi M. (1997) Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society // *Pancreas*, 15:14–15.
186. Ramesh H. (2002) Proposal for a new grading system for chronic pancreatitis // *J Clin Gastroenterol*, 35(1):67–70.

187. Bagul A., Siriwardena A. (2006) Evaluation of the Manchester classification system for chronic pancreatitis // *J Pancreas (Online)*, 2006; 7(4):390–396.
188. Katsotourchi A., Frulloni L., Amodio A., *et al.* (2010) Evaluation of M-ANNHEIM classification in an Italian series of patients suffering from chronic pancreatitis // *JOP*, 11(5):510–511.
189. Büchler M., Martignoni M., Friess H., *et al.* (2009) A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis // *BMC Gastroenterol*, 9:93.
190. Schneider A., Löhr J., Singer M. (2007) 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*, 42:101–119.
191. Diaconu B., Ciobanu L., Mocan T., *et al.* (2009) Investigation of the SPINK1 N34S mutation in Romanian patients with alcoholic chronic pancreatitis. A clinical analysis based on the criteria of the M-ANNHEIM classification // *J Gastrointest Liver Dis*, 18 (2):143–150.
192. Pezzilli R., Morselli-Labate A., Frulloni L., *et al.* (2006) The quality of life in patients with chronic pancreatitis evaluated using the SF-12 questionnaire: a comparative study with the SF-36 questionnaire // *Dig Liver Dis*, 38(2):109–115.
193. Witzigmann H., Max D., Uhlmann D., *et al.* (2002) Quality of life in chronic pancreatitis: a prospective trial comparing classical Whipple procedure and duodenum-preserving pancreatic head resection // *J Gastrointest Surg*, 6(2):173–180.
194. EORTC QLQ-C30. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 2007 // <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30> (skatīts 12.09.2013.).
195. EORTC QLQ-C30. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 2007 https://www.clinicalresearch.nl/portec3/Quality_of_life_questionnaire_PORTEC3_English.pdf (skatīts 12.09.2013.).
196. EORTC QLQ-PAN26. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer // <http://groups.eortc.be/qol/pancreatic-cancer-eortc-qlq-pan26> (skatīts 12.09.2013.).
197. Fitzsimmons D., Johnson C., George S., *et al.* (1999) Development of a disease specific quality of life (QoL) questionnaire module to supplement the EORTC core cancer QoL questionnaire, the QLQ-C30 in patients with pancreatic cancer. EORTC Study Group on Quality of Life // *Eur J Cancer*, 35(6):939–41.

198. Fitzimmons D., Kahl S., Butturini G., *et al.* (2005) Symptoms and Quality of Life in Chronic Pancreatitis Assessed by Structured interview and the EORTC QLQ-C30 and QLQ-PAN26 // *Am J Gastroenterol*, 100:918–926.
199. Umnova L., Orlikovs G., Voicehovska J., *et al.* (2011) Dzīves kvalitātes novērtēšana pacientiem ar hronisku pankreatītu // *RSU ZK tēžu krājums*, 53.
200. Mokrowiecka A., Pinkowski D., Malecka-Panas E., Johnson C. (2010) Clinical, emotional and social factors associated with quality of life in chronic pancreatitis // *Pancreatology*, 10(1):39–46.
201. Shah N., Makin A., Sheen A., *et al.* (2010) Quality of life assessment in patients with chronic pancreatitis receiving antioxidant therapy // *World J Gastroenterol*, 16(32):4066–4071.
202. Frulloni L., Falconi M., Gabbrielli A., *et al.* (2010) Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis // *Dig Liver Dis*, 42(6):S381–406.
203. de-Madaria E., Abad-González A., Aparicio J., *et al.* (2013) The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment) // *Pancreatology*, 13(1):18–28.
204. Warshaw A., Banks P., Fernández-Del Castillo C. (1998) AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis // *Gastroenterology*, 115(3):765–776.
205. Isaksson G., Ihse I. (1983) Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis // *Dig Dis Sci*, 28(2):97–102.
206. Larvin M., McMahon M., Thomas W., *et al.* (1991) Creon (enteric coated pancreatin microspheres) for the treatment of pain in chronic pancreatitis: a double-blind randomized placebo-controlled crossover study // *Gastroenterology*, 100:A283.
207. Halgreen H., Pedersen N., Worning H. (1986) Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis // *Scand J Gastroenterol*, 21(1):104–108.
208. Mössner J., Secknus R., Meyer J., *et al.* (1992) Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial // *Digestion*, 53(1-2):54–66.
209. Malesci A., Gaia E., Fioretta A., *et al.* (1995) No effect of long-term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis // *Scand J Gastroenterol*, 30(4):392–398.

210. Campbell D., Jadunandan I., Curington C., *et al.* (1992) Alcoholic and idiopathic patients with painful chronic pancreatitis do not experience suppression of CCK levels or pain relief following treatment with enteric-coated pancreatin // *Gastroenterology*, 102:A259.
211. Mössner J., Stange J., Ewald M., *et al.* (1991) Influence of exogenous application of pancreatic extracts on endogenous pancreatic enzyme secretion // *Pancreas*, 6:637–644.
212. Kaptchuk T., Kelley J., Conboaticy L., *et al.* (2008) Components of the placebo effect: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome // *British Medical Journal*, 336:998–1003.
213. Kirsch I. (2013) The placebo effect revisited: lessons learned to date // *Complement Ther Med*, 21(2):102–104.
214. Sattar S., Padala P., McArthur-Miller D., *et al.* (2007) Impact of problem alcohol use on patient behavior and caregiver burden in a geriatric assessment clinic // *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 20(2):120–127.
215. Pongprasobchai S., DiMagno E. (2005) Treatment of exocrine pancreatic insufficiency. In: Forsmark C., editor. *Pancreatitis and its complications*. Humana Press; New Jersey; Pp. 295–312.
216. Lenaerts C., Beraud N., Castaigne J. (1988) Pancrease gastroresistance: in vitro evaluation of pH-determined dissolution // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 7(Suppl 1):S18–S21.
217. Layer P., Groger G., Dicke D., *et al.* (1992) Enzyme pellet size and luminal nutrient digestion in pancreatic insufficiency // *Digestion*, 52:100.
218. Pancreas study group, Chinese society of gastroenterology (2005) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis // *Chin J Dig Dis*, 6:198–201.
219. Nakamura T., Arai Y., Tando Y., *et al.* (1995) Effect of omeprazole on changes in gastric and upper small intestine pH levels in patients with chronic pancreatitis // *Clin Ther* 17:448–459.
220. Steward M., Ishiguro H., Case R. (2005) Mechanisms of bicarbonate secretion in the pancreatic duct // *Annu Rev Physiol*, 67:377–409.
221. Lee M., Muallem S. (2008) Physiology of duct cell secretion. In: Beger HG, Buchler M, Kozarek R, *et al.*, editors. *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery, 2nd Edition*. Wiley-Blackwell; Pp. 78–90.

222. Hershey S., Sachs G. (1995) Gastric acid secretion // *Physiol Rev*, 75:155.
223. Ekström P., Carling L., Wetterhus S., *et al.* (1996) Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicentre study // *Scand J Gastroenterol*, 31(8):753–758.
224. Nelis G. (1989) Safety profile of omeprazole. Adverse events with short-term treatment // *Digestion*, 44(1):68–76.
225. Targownik L., Lix L., Leung S., Leslie W. (2010) Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss // *Gastroenterology*, 138:896–904.
226. Valuck R., Ruscin J. (2004) A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults // *J Clin Epidemiol*, 57:422–428.
227. Soest E., Rossum L., Dieleman J., *et al.* (2008) Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer // *Am J Gastroenterol*, 103:966–973.
228. Leonard J., Marshall J., Moayyedi P. (2007) Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression // *Am J Gastroenterol*, 102(9):2047–2056.
229. Kager L., Lindberg G., Nilsson L., *et al.* (1991) The effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing, relief of symptoms, and incidence of adverse events in the treatment of duodenal ulcer patients // *Hepatogastroenterology*, 38(4):287–290.
230. Wallace J., McKnight W., Reuter B., Vergnolle N. (2000) NSAIDs-induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both Cyclooxygenase 1 and 2 // *Gastroenterology*, 119:706–714.
231. Graham D., Agrawal N., Campbell D., *et al.* (2002) Ulcer prevention in long term users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a doubleblind randomised, multicenter, active and placebo-controlled study of misoprostol versus lansoprazole // *Arch Intern Med*, 162:169–175.
232. Hooper L., Brown T., Elliott R., *et al.* (2004) The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review // *BMJ*, 329:948.

233. Chan F., Hung L., Suen B., *et al.* (2002) Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis // *N Engl J Med*, 347:2104–2110.
234. Lai K., Chu K., Hui W., *et al.* (2005) Celecoxib compared to lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications // *Am J Med*, 118:1271–1278.
235. Bombardier C., Laine L., Reicin A., *et al.* (2000) Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group // *N Engl J Med*, 23;343(21):1520–1528.
236. Dobson R. (2006) NEJM “failed its readers” by delay in publishing its concerns about VIGOR trial // *BMJ*, 15; 333(7559):116.
237. Baron J., Sandler R., Bresalier R., *et al.* (2008) Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial // *Lancet*, 15;372(9651):1756–1764.
238. Farkouh M., Kirshner H., Harrington R., *et al.* (2004) Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial // *Lancet*, 364:675–684.
239. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., *et al.* (2011) Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis // *BMJ*, 342:c7086.
240. Assessment report for non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. European medicines agency (EMA/696137/2012), 2012 // http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf (skatīts 07.01.2014.).
241. Legrand E. (2004) Aceclofenac in the management of inflammatory pain // *Expert Opin Pharmacother*, 5(6):1347–1357.
242. Ward D., Veys E., Bowdler J., Roma J. (1995) Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis // *Clin Rheumatol*, 14(6):656–662.
243. Kornasoff D., Frerick H., Bowdler J., Montull E. (1997) Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis // *Clin Rheumatol*, 16(1):32–38.

244. Pasero G., Marcolongo R., Serni U., *et al.* (1995) A multi-centre, double-blind comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis // *Curr Med Res Opin*, 13(6):305–315.
245. Haskinsson E., Irani M., Murray F. (2000) A large prospective open-label, multi-centre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease // *Eur J Rheumatol Inflamm*, 17:1–7.
246. Pareek A., Chandanwale A., Oak J., *et al.* (2006) Efficacy and safety of aceclofenac in the treatment of osteoarthritis: a randomized double-blind comparative clinical trial versus diclofenac – an Indian experience // *Curr Med Res Opin*, 22(5):977–988.
247. Peris F., Bird H., Serni U., *et al.* (1996) Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritic disorders: a meta-analysis // *Eur J Rheumatol Inflamm*, 16:37–45.
248. Yanagawa A., Endo T., Kusakari K. *et al.* (1998) Endoscopic evaluation of aceclofenac-induced gastrointestinal mucosal damage: a double-blind comparison with diclofenac and placebo // *Jap J Rheumatol*, 8:249–259.
249. Llorente M., Tenías J., Zaragoza A. (2002) Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Rev Esp Enferm Dig*, 94(1):7–18.
250. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Ivanova L. (2012) Ķirurģiskas iejaukšanās indikāciju noteikšanas paņēmieni hroniska pankreatīta gadījumā // Latvijas Republikas patentu valdes oficiālais vēstnesis, Patenti un preču zīmes, 8:1130.
251. Walsh T., Rode J., Theis B., Russell R. (1992) Minimal change chronic pancreatitis // *Gut*, 33:1566–71.
252. Capurso G., Cocomello L., Benedetto U., *et al.* (2012) Meta-analysis: the placebo rate of abdominal pain remission in clinical trials of chronic pancreatitis // *Pancreas*, 41(7):1125–1131.
253. Domínguez-Muñoz J., Iglesias-García J., Iglesias-Rey M., *et al.* (2006) Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts // *Gut*, 55(7): 1056–1057.

254. Guidance on the use of proton pump inhibitors in the treatment of dyspepsia. National Institute for Clinical Excellence, 2000 // <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/proton.pdf> (skatīts 15.09.2013.).
255. Geus W., Mulder P., Nicolai J., *et al.* (1998) Acid-inhibitory effects of omeprazole and lansoprazole in *Helicobacter pylori*-negative healthy subjects // *Aliment Pharmacol Ther*, 12(4):329–335.
256. Bombardier C., Laine L., Reicin A., *et al.* (2000) Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis // *N Engl J Med*, 343:1520–1528.
257. Okanobu H., Ito M., Tanaka S., *et al.* (2012) Evaluation of individual risk in nonvariceal gastrointestinal bleeding patients with NSAID administration: a multicenter study in Japan // *Digestion*, 86(3):187–193.
258. Schneider A., Armbruster S., Mann J., *et al.* (2012) Current clinical practice among German internists regarding the prophylaxis of gastroduodenal ulcers associated with NSAIDs, aspirin and *Helicobacter pylori* // *Z Gastroenterol*, 50(11):1156–1160.
259. Latimer N., Lord J., Grant R., *et al.* (2009) Cost effectiveness of COX 2 selective inhibitors and traditional NSAIDs alone or in combination with a proton pump inhibitor for people with osteoarthritis // *BMJ*, 14;339:b2538.
260. Gigante A., Tagarro I. (2012) Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection with proton pump inhibitors: a focus on ketoprofen/omeprazole // *Clin Drug Investig*, 32(4):221–233.
261. Jonasson C., Hatlebakk J., Lundell L., *et al.* (2013) Association between adherence to concomitant proton pump inhibitor therapy in current NSAID users and upper gastrointestinal complications // *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 25(5):531–538.

11. PUBLIKĀCIJAS PAR ZINĀTNISKO TĒMU

1. Latvijas Patentu valdē reģistrēti patenti:

1.1. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Ivanova L. (2012) Ķirurģiskas iejaukšanās indikāciju noteikšanas paņēmiens hroniska pankreatīta gadījumā // Latvijas Republikas patentu valdes oficiālais vēstnesis, Patenti un preču zīmes, 8:1130.

2. Zinātniski raksti, kas indeksēti *Web of Science* un/vai SCOPUS datu bāzēs un/vai iekļauti ERIH (*European Reference Index of the Humanities*) datu bāzes INT1 vai INT2 kategorijas žurnālos:

2.1. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J. (2011) Chronic pancreatitis: problems of classification // *Acta Chirurgica Latviensis*, 11/2:126–129.

2.2. Umnova L., Orlikov G., Voitsekhovskaja Y., Voltner V., Ostrovskis E., Voitsekhovskis V. (2011) Comparative investigation of quality of life and Clinical pancreatic index in patients with chronic pancreatitis // *Therapeutic archives*, (2):61–63.

2.3. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Voicehovskis V., Krustiņš E. (2014) Combined medical treatment of chronic pancreatitis // *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences*, Section B, 68;3(690):20–30.

3. Mācību līdzekļi:

3.1. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Pļaviņa I. PNP therapy – pathogenetic treatment of chronic pancreatitis // <http://www.e-learning.ueg.eu/documents-view.html?eprs%5Br%5D=18245>. Izmantots 07.01.2014.

3.2. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Pļaviņa I. The therapeutic effect of PNP therapy in chronic pancreatitis clinical course improvement. Clinical pancreatic index // http://www.e-learning.ueg.eu/documents-view.html?no_cache=1&eprs%5Br%5D=19116. Izmantots 07.01.2014.

4. Zinātniskie raksti recenzētos izdevumos Latvijā:

4.1. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Voltner V. (2010) Klīniskais pankreatiskais indekss un EORTC QLQ-C30 pacientiem ar hronisku pankreatītu // *RSU Zinātniskie raksti*, 1:2010: 64–69.

- 4.2. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Voltner V., Pļaviņa I. (2011) Fēču pankreātiskās elastāzes-1 līmeņa dinamika hroniska pankreatīta kombinētās terapijas ietekmē // *RSU Zinātniskie raksti*, 1:111–117.
5. Starptautisko konferenču, kongresu tēzes un postera prezentācijas:
- 5.1. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Voltner V., Pļaviņa I., Jaunalksne I. (2011) Fecal pancreatic elastase-1 dynamics in patients with chronic pancreatitis beyond combined treatment // *V Latvian Gastroenterology congress with International Participation, Riga Stradinš University 10 th Scientific Conference*, Abstract Book Supplement I: 12.
- 5.2. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Pļaviņa I. (2012) Pathogenetic basis of chronic pancreatitis PNP therapy // *International Conference in Pharmacology, Rīga*, Abstract Book: P28.
- 5.3. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Pļaviņa I. (2012) PNP therapy – pathogenetic treatment of chronic pancreatitis // 20th United European Gastroenterology Week, Amsterdam 2012, *Gut*, 61(3): A354.
- 5.4. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Pļaviņa I. (2013) The therapeutic effect of PNP therapy in chronic pancreatitis clinical course improvement. Clinical pancreatic index // 21st United European Gastroenterology Week, Berlin 2013, *United European Gastroenterology Journal*, 1(1): A459.
6. Latvijas konferenču tēzes un postera prezentācijas:
- 6.1. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Voltner V. (2010) Hroniska pankreatīta PNP terapijas patoģenētiskie aspekti // *RSU ZK, Tēžu krājums, Rīga*, II:104.
- 6.2. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Voltner V., Pļaviņa I., Sardiko G. (2011) Dzīves kvalitātes novērtēšana pacientiem ar hronisku pankreatītu // *RSU ZK, Tēžu krājums, Rīga*, II:53.
- 6.3. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Voltner V., Pļaviņa I. (2012) Pankreatīna un protona sūkņa inhibitora kombinētās terapijas ietekme uz aikuņģa dziedzera eksokrīno sekrēciju pacientiem ar hronisku pankreatītu // *RSU ZK, Tēžu krājums, Rīga*, II:139.
- 6.4. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Pļaviņa I. (2013) Hroniska pankreatīta patoģenētiskā medikamentozā terapija // *RSU ZK, Tēžu krājums*, II:104.

INTEREŠU KONFLIKTU IZVĒRTĒŠANA

Promocijas darbs izstrādāts ar ESF līdzfinansēta projekta "Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē", vienošanās Nr. 2009/0147/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/009, atbalstu. Humānās palīdzības ietvaros tika saņemts firmas *BERLIN-CHEMIE* preparāts *Pangrol 25 000*, *AS OlainFarm* preparāts *Omeprazol* un firmas *Gedeon Richter* preparāts *Airtal* (aceklofenaks).

Pētījuma protokols atbilst Helsinku deklarācijai par cilvēces principiem medicīnā. Pētījuma veikšanai 2009. gada 11. jūnijā ir saņemts Rīgas Stradiņa universitātes ētikas komitejas lēmums E-9 (2).

Pētījumā ir ievērotas fizisko personu datu aizsardzības likuma normas. Pacientu personiska informācija tika stingri aizsargāta. Konfidencialitāte nodrošināta, ievērojot medicīnas ētiku un zinātnes disciplīnu. Pētījuma pacientu informēšanai tika izstrādātas informatīvās lapas, no katra pacienta tika saņemta piekrišana piedalīties pētījumā.

PATEICĪBAS

Vislielāko pateicību vēlos izteikt savam vīram – izcilam ārstam, kardiologam Aleksandram Umnovam – par gādību, izpratni, atbalstu un vērtīgiem padomiem šā darba tapšanā, kas iedvesmoja mani darba sagatavošanā. Pateicos arī saviem bērniem – Jeļizavetai un Sergejam – par atbalstu, pacietību un sapratni.

Īpaši vēlos pateikties mana promocijas darba vadītājam *Dr. habil. med.* profesoram Grigorijam Orļikovam par atbalstu un vērtīgiem padomiem promocijas darba sagatavošanas procesā.

Ar lielu pateicību vēlos atzīmēt Rīgas Stradiņa universitātes Iekšējgo slimību katedras vadītāju *Dr. med.* profesoru Aivaru Lejnieku par atbalstu un vērtīgiem padomiem promocijas darba sagatavošanas beigu posmā.

Pateicos Rīgas Stradiņa universitātes Fizikas katedras vadītājam *Dr. phys.* docentam Renāram Ertam par vērtīgiem padomiem un konsultācijām pētījuma datu statistiskajā apstrādē.

Vēlos no sirds pateikties Rīgas Stradiņa universitātes *Dr. med.* docentei Jūlijai Voicehovskai un Rīgas Stradiņa universitātes *Dr. med.* docentam Vladimiram Voicehovskim par konstruktīviem padomiem un atbalstu.

Pateicos Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Gastroenteroloģijas centra ārstiem Vijai Voltnerai, Ilzei Pļaviņai un Ēvaldam Ostrovskim par sadarbību un atsaucību. Pateicos Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Klīniskās imunoloģijas centra vadītājai Intai Jaunalksnei par sadarbību un atbalstu, Klīniskās imunoloģijas centra medmāsām par pacietību un atsaucību. Pateicos imunoloģijas laboratorijas BIOCON vadītājai Viktorijai Priedītei par vērtīgiem padomiem un sadarbību pētījuma veikšanā.

Pateicos Rīgas Stradiņa universitātei un Eiropas Sociālajam fondam par finansiālu atbalstu “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” projekta ietvaros. Pateicos firmai *BERLIN-CHEMIE*, *AS OlainFarm* un *Gedeon Richter* par pētījuma nodrošināšanu ar preparātu *Pangrol 25 000*, *Omeprazol* un *Airtal* humānās palīdzības ietvaros.

Pateicos Rīgas Stradiņa universitātes Izdevniecības nodaļas redaktorei Aijai Lapsai par konsultācijām un palīdzību darba veikšanā.