

**MASARYKOVA UNIVERZITA
LÉKAŘSKÁ FAKULTA
Interní gastroenterologická klinika**

**AKUTNÍ PANKREATITIDA - KLASIFIKACE A EPIDEMIOLOGIE
Disertační práce v oboru Vnitřní nemoci**

Školitel:
prof.MUDr. Petr Dítě, DrSC.

Autor:
MUDr. Katarína Floreánová

Brno, 2014

Abstrakt

Úvod: Akutní pankreatitida (AP) je závažné onemocnění se značnou mortalitou i morbiditou a celosvětově vzrůstající incidencí. Univerzální a jasně ukotvená klasifikace je základem jak pro komunikaci mezi kliniky, tak zejména ve srovnávacích studiích klinického výzkumu. Porozumění epidemiologické charakteristice onemocnění a objev spolehlivých ukazatelů tíže onemocnění napomůže v nalézání efektivnějších postupů v rozhodovacím procesu i terapii pacientů.

Metody: Analyzovali jsme 159 pacientů s AP hospitalizovaných v terciárním nemocničním centru, které jsme současně zařadili do kategorií původní i revidované atlantské klasifikace. Pomocí výstupových parametrů jsme hodnotili odůvodněnost zařazení do jednotlivých skupin tíže. Ohodnotili jsme BMI, počet bílých krvinek a RDW a jejich předpovědní schopnost ve stanovení tíže a úmrtnosti AP. Na souboru 261 postupně zařazených pacientů s AP z několika center Jižní Moravy jsme hodnotili incidenci, etiologické rozložení, podíl úmrtí a terapii.

Výsledky: Nalezli jsme významné rozdíly ($p < 0.001$) v podílu úmrtí, počtu vyžadovaných operací pankreatu a délce hospitalizace mezi všemi kategoriemi tíže dle revidované atlantské klasifikace. Podíl úmrtí v kategoriích tíže dle revidované atlantské klasifikace byl 0% u lehké AP, 15,9% u středně těžké AP a 57,2% u těžké AP. 12 z 19 pacientů souboru zemřelo následkem septických komplikací. Počet leukocytů a RDW byly identifikovány jako významný prediktor tíže AP a RDW také významný prediktor úmrtí u AP v souboru. Incidence AP v regionu na sledovaném území činila 10,04 případů/100tisíc obyvatel ročně. Nejzastoupenější etiologií byla biliární AP s 43,3% případů. Podíl úmrtí ve věkové skupině do 40 let byl 2,7%, ve věkové skupině 40-60 let byl podíl úmrtí 10,8%, zatímco ve věkové skupině nad 60 let byl podíl úmrtí až 18,2 %.

Závěr: Na souboru 159 pacientů z terciárního centra jsme validizovali kategorie tíže AP definované podle revidované atlantské klasifikace. Infekční komplikace se významně podílí v úmrtnosti na středně těžkou i těžkou AP. Počet leukocytů a RDW v první den hospitalizace se jeví jako potencionální prognostické markery tíže a rizika úmrtí u AP. Česká republika patří ke krajinám s mírnou predominancí biliární etiologie u AP. Nalezli jsme významnou korelaci podílu úmrtí s rostoucím věkem pacientů.

Klíčová slova: akutní pankreatitida, revidovaná atlantská klasifikace, délka hospitalizace, incidence, mortalita, etiologie, věk, počet leukocytů, RDW.

Abstract

Background: Acute pancreatitis (AP) is a serious condition accompanied with important mortality and morbidity and moreover with increasing incidence all around the world. Universal and clearly embedded classification of the AP provides a basis for a communication between clinicians as well as for comparative clinical studies. Understanding of the epidemiological characteristics of the disease and discovery of the reliable severity markers will help in finding more effective proceedings in decision making and therapy.

Methods: We analyzed 159 patients with AP hospitalized in tertiary centre. We categorized the patients as per both original Atlanta and revised Atlanta classification. According to analyzed outcomes we justified the severity categories. We evaluated BMI, leucocyte count and red cell distribution width (RDW) and their ability to predict severe form or death in AP. In a study group of 261 consecutive patients from multiple centres in South Moravian region we analyzed incidence, etiology, case fatality and therapy of AP.

Results: We found significant differences ($p < 0.001$) in death rates, number of required operations of pancreas and total hospital stay length between all severity categories defined by revised Atlanta classification. Death rate in the severity categories were 0% for mild, 15.9% for moderately severe and 57.1% for severe AP. 12 out of 19 patients in the study group died because of septic complications. Leucocyte count and RDW were identified as significant predictors for severe AP, and RDW was also identified as significant predictor for mortality in patients with AP in our study group. We obtained incidence of 10.04 /100000 inhabitants and year in the study region. The most frequent etiology was biliary with 43.3% of cases. The case fatality rate in the age group under 40 years old was 2.7% while 10.8% and 18.2% of patients died in the age groups of 40-60 years old, and older than 60 years respectively.

Conclusions: We validated severity categories defined by revised Atlanta classification on a study group of 159 patients with AP from the tertiary centre. Infectious complications were identified as important causes of death in both moderately severe and severe categories. Leucocyte count and RDW on the first day of hospital stay needs to be confirmed as a potential prognostic marker of severity and risk of death in patients with AP. The Czech Republic belongs to the countries with a slight predominance of biliary AP. We found a significant correlation between increasing age and death in patients with AP.

Key words: acute pancreatitis, Revised Atlanta classification, length of hospital stay, incidence, mortality, etiology, age, leucocyte count, RDW.

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracovala samostatně pod vedením prof. MUDr. Petra Dítě, DrSc. s využitím zdrojů uvedených v soupisech literatury.

V Brně, dne 26.6.2013

MUDr. Katarína Floreánová

PODĚKOVÁNÍ:

Děkuji panu prof. MUDr. Petrovi Dítě, DrSc. za vedení práce, cenné náměty a připomínky k tématu disertační práce. Děkuji panu prof. MUDr. Aleši Hepovi, CSc. a panu primáři MUDr. Jiřímu Dolinovi, Ph.D. za poskytnutí podmínek k dokončení práce.

Rovněž děkuji Mgr. Tomáši Šikorskému za technickou pomoc při tvorbě práce a své rodině za všestrannou podporu a pochopení.

Obsah:

Úvod.....	9
1. Historické poznámky.....	11
2. Patofyziologie a patogeneze.....	17
2.1. Experimentální modely akutní pankreatitidy.....	17
2.2. Etiopatogeneze.....	18
2.3. První fáze - buněčné a tkáňové poškození.....	20
2.3.1. Předčasná aktivace trypsinogenu.....	21
2.3.2. Regulace aktivace trypsinogenu a působení trypsinu.....	22
2.3.3. Kyslíkové radikály, pankreatická mikrocirkulace a rozvoj lokálního zánětu.....	23
2.3.4. Apoptóza a nekróza.....	24
2.4. Druhá fáze - systémový zánět.....	25
2.5. Třetí fáze - infekční komplikace.....	26
Reference.....	28
3. Přirozený průběh akutní pankreatitidy a komplikace.....	31
3.1. Klinický průběh akutní pankreatitidy.....	31
3.2. Systémové komplikace.....	33
3.2.1. Respirační selhání.....	34
3.2.2. Kardiovaskulární selhání.....	34
3.2.3. Renální selhání.....	35
3.2.4. Další biochemické a koagulační poruchy.....	35
3.3. Lokální komplikace.....	36
3.3.1. Tekutinové kolekce.....	37
3.3.2. Lokální komplikace solidní nebo semisolidní.....	37
3.3.3. Infekce pankreatické tkáně.....	38
3.3.4. Trombóza vena splenica a vena portae a slezinné afekce.....	39
3.4. Dlouhodobé následky AP.....	39
Reference.....	40
4. Diagnostika a terapie.....	43
4.1. Diagnostika akutní pankreatitidy.....	43
4.1.1. Klinická diagnóza.....	43
4.1.2. Laboratorní testy.....	43
4.1.3. Zobrazovací metody.....	45
4.1.3.1. Ultrazvukové vyšetření.....	45
4.1.3.2. CT vyšetření.....	45
4.1.3.3. Magnetická resonance.....	46
4.2. Prognostické nástroje akutní pankreatitidy.....	46
4.2.1. Skórovací systémy.....	47
4.2.1.1. Ransonovo skóre.....	47
4.2.1.2. Glasgow skóre (Imrieho skóre).....	48

4.2.1.3.	APACHE II.....	48
4.2.1.4.	BISAP.....	48
4.2.1.5.	Skórovací systémy používající ohodnocení orgánového selhání.....	48
4.2.1.6.	SIRS.....	49
4.2.1.7.	Radiologické prognostické systémy.....	49
4.2.2.	Jednoduché laboratorní parametry jako ukazatelé tíže.....	51
4.2.2.1.	Hematokrit.....	51
4.2.2.2.	Urea a kreatinin.....	51
4.2.2.3.	Leukocyty.....	51
4.2.2.4.	CRP.....	52
4.2.2.5.	Prokalcitonin.....	52
4.2.2.6.	Interleukiny.....	52
4.2.2.7.	RDW.....	53
4.2.2.8.	TAP.....	53
4.2.3.	Kombinace jednoduchých parametrů pro rychlé zhodnocení prognózy.....	53
4.3.	Terapie akutní pankreatitidy.....	54
4.3.1.	Rehydratační terapie.....	54
4.3.2.	Orgánová monitorace a orgánová podpora, intenzivní péče.....	55
4.3.3.	Monitorace nitrobřišního tlaku a abdominální kompartment syndrom.....	55
4.3.4.	Prevence infekčních komplikací.....	56
4.3.5.	Nutriční požadavky během AP a způsob podání.....	56
4.3.6.	ERCP.....	57
4.3.7.	Endoskopické, radiologické a chirurgické intervence.....	57
	Reference.....	59
5.	Klasifikace akutní pankreatitidy.....	64
5.1.	Vývoj klasifikace akutní pankreatitidy.....	64
5.2.	Atlantská klasifikace 1992.....	66
5.2.1.	Těžká akutní pankreatitida.....	67
5.2.2.	Lehká akutní pankreatitida.....	67
5.2.3.	Lokální komplikace.....	68
5.3.	Vývoj směrem k nové klasifikaci.....	69
5.4.	Revidovaná atlantská klasifikace 2012.....	70
5.4.1.	Orgánové selhání.....	71
5.4.2.	Definice lokálních komplikací.....	71
5.4.3.	Klasifikace tíže AP.....	72
5.5.	Na determinantech založená klasifikace tíže akutní pankreatitidy.....	73
	Reference.....	75
6.	Epidemiologie akutní pankreatitidy.....	77
6.1.	Incidence a dopad na zdravotní systémy.....	77
6.2.	Mortalita.....	79

6.3. Etiologie.....	80
Reference.....	81
7. Výsledková část.....	84
7.1. Validace revidované atlantské klasifikace na souboru 159 pacientů s akutní pankreatidou, rozbor úmrtí a ukazatelé prognózy	85
7.1.1. Metody.....	85
7.1.2. Výsledky.....	87
7.1.2.1. Základní charakteristiky.....	87
7.1.2.2. Etiologie.....	88
7.1.2.3. Úmrtí podle etiologie, věku a terapie.....	89
7.1.2.4. Příčiny úmrtí.....	90
7.1.2.5. Úmrtí v korelaci s intervenční terapií v oblasti pankreatu.....	92
7.1.2.6. Infikovaná nekróza a vliv na prognózu.....	93
7.1.2.7. Validace revidované atlantské klasifikace.....	94
7.1.2.8. BMI a prognostické markery krevního obrazu první den hospitalizace.....	96
7.1.2.9. Recidivy akutní pankreatitidy	98
7.1.3. Diskuze.....	99
7.2. Epidemiologie akutní pankreatitidy v regionu Jižní Moravy.....	113
7.2.1. Metody.....	113
7.2.2. Výsledky.....	115
7.2.2.1. Základní charakteristika.....	115
7.2.2.2. Etiologie.....	116
7.2.2.3. Střední věk.....	119
7.2.2.4. Úmrtí.....	120
7.2.2.5. Korelace úmrtí s věkem.....	121
7.2.2.6. Tíže onemocnění.....	123
7.2.2.7. Terapie.....	123
7.2.3. Diskuze.....	124
Reference.....	128
8. Závěr.....	132
9. Přílohy.....	133
10. Abecední seznam použitých pramenů.....	154
11. Seznam zkratk.....	165
12. Seznam tabulek.....	166
13. Seznam grafů.....	166
14. Seznam příloh.....	167
14. Seznam odborných publikací autora.....	167
Souhrn poznatků disertační práce.....	168

Úvod:

"Akutní pankreatitida je nestrašlivější ze všech katastrof, které se objevují ve spojitosti s břišními orgány."

B. Moynihan, 1925¹

Takto ve 20. letech 20. století charakterizoval akutní pankreatitidu britský lékař a břišní chirurg Sir Berkeley Moynihan. Zvláštní význam tohoto onemocnění nespočívá jenom v jeho frekvenci, jelikož je nejčastějším pankreatickým onemocněním. Jeho náhlé objevení se z plného zdraví, rychlý spád od prvních příznaků, přes systémovou zánětlivou reakci s rozvojem multiorgánového selhání, až po případné bezvědomí a vnitřní krvácení s fatálním zakončením v řádu několika dní či dokonce desítky hodin, fascinovalo lékaře již před několika staletími.

Zprávy z posledního století téměř jednohlasně mluví o nárůstu počtu onemocnění akutní pankreatitidy tak, že v některých částech světa se již stává jednou z nejčastějších hospitalizačních diagnóz². I přesto je zatím obtížné nalézt dostatečně jasná etiopatogentická schémata, která by pomáhala vysvětlit jeho nárůst a tím otevřela více možností předcházet tomuto náhlému a často závažnému onemocnění. Další významnou charakteristikou akutní pankreatitidy, zaměstnávající mysl mnoha lékařů a vědců, je její naprostá nepředvídatelnost. Jediný pacient, jehož počáteční příznaky jsou stejného charakteru a tíže, může vyvinout buď mírné a rychle se upravující onemocnění, či onemocnění s širokou varietou komplikací nejrůznějšího rozsahu, typu a závažnosti včetně perakutního a rychle smrtícího průběhu. I přes pokroky posledních desetiletí dosažené na poli porozumění patofyziologickým dějům, stále ještě nemáme účinnou a specifickou léčbu akutní pankreatitidy a rovněž nejsme schopni nahlédnout do dějů, jež v samém počátku rozhodnou o podstatné otázce, tedy zda bude náš pacient trpět lehkou či těžkou formou nemoci. Chceme-li pacienta a jeho nemoc správně, objektivně popsat a ohodnotit, pak potřebujeme jednotnou, jasně danou a univerzální klasifikaci. Úsilí

posledních desetiletí vynaložené na účelné klasifikování akutní pankreatitidy bylo obrovské. Stejně tak snaha vynaložená k nalezení ideálního prognostického ukazatele či systému, který by umožnil zařadit správně pacienta podle rizika, jež nese jeho nově vzniklé onemocnění akutní pankreatitidou, se někdy podobá honbě za zlatým grálem. Ač by se nám občas mohlo zdát veškeré toto úsilí jako pouhá snaha čistě empiricky popsat průběh nemoci či jeho rizikové faktory, jakékoliv úspěch v lepším popisu skutečnosti může účinně napomoci klinikům v rychlejšímu zařazení pacienta a tím i rychlému zavedení adekvátní péče. Stejně tak může pomoci na poli klinického výzkumu k lepšímu sestavení a přesnějšímu vyhodnocování studií a jejich vzájemnému porovnání. Akutní pankreatitida je dynamické a náhlé, ale rovněž reverzibilní onemocnění. To znamená, že naprostá většina pacientů včetně těch, kteří prodělali i nejtěžší formu onemocnění s nejhoršími komplikacemi a mnohaměsíčním pobytem na jednotce intenzivní péče, přežijí-li, úspěšně se vrací do sociálního i pracovního života bez závažných a trvalých následků³. Za takovýchto podmínek má i nepatrný pokrok na poli výzkumu a klinické praxe v této oblasti nenahraditelný význam jak pro samotného pacienta, tak i pro celou společnost.

¹ Moynihan B. Acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1925;81:132–142.

² Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR, et al. The burden of gastrointestinal and liver diseases. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2128-2138.

³ Neoptolemos JP, Raraty M, Finch M, Sutton R. Acute pancreatitis: the substantial human and financial costs. *Gut.* 1998;42:886–91.

1. Historické poznámky

Pankreas byl od nejstarších dob tajuplným a tajemným opředěným orgánem. I přes obdivuhodné znalosti starověkých kultur Egypta a Mezopotámie nemáme jedinou zmínku o tom, že by již tyto starověké civilizace znaly pankreas. Nejstarším tradovaným odkazem na pankreas je snad tzv. 'prst jater' v babylónském talmudu. Existuje také domněnka, že Alexandr Veliký ve 3. století př. n. l. zemřel právě na akutní pankreatitidu, jako následek nezřízené konzumace alkoholu a tučných pokrmů. Právě Alexandr založil přístav Alexandrii, která se nejen díky obrovité knihovně rychle stala vzkvétajícím centrem učení a kultury. A byli to právě zakladatelé alexandrijské lékařské školy ve 3.století př.n.l. - Herophilus z Chalcedonu a jeho kolega Erasistratos, považovaní někdy také za praotce anatomie, kteří nám zanechali první známý popis pankreatu. Alexandrijská knihovna byla vypálena při dobytí Alexandrie Juliem Césarem, ale její vzácný obsah pravděpodobně v jistém rozsahu přežil dalších 200 let až do občanské války v r. 270 n.l. za císaře Aureliána. Snad i díky tomu máme ze třetího století n. l. zmínku od Celsa, který popisuje Herophila jako náruživého lékaře a vědce, který jako první prováděl pitvu na odsouzencích. Slovo 'pancreas', jež by bylo možno přeložit jako 'všetělesno' bylo známo a užíváno již v době Aristotelově (4.stol.před n.l.), ale jako anatomický termín se začalo používat až později. Dle některých zdrojů, orgánu tento název přisoudil Rufus z Efesu kolem roku 100 n. l.¹

Ve druhém století n.l. se pankreatem zabýval i Galén, ikona lékařství i filozofie tehdejšího římského světa. Jeho přínos ale příliš nepodpořil pokroky v poznání přirozené funkce pankreatu, neboť jej považoval díky jeho poloze hluboce v dutině břišní za jakýsi pouhopouhý polštářek bránící páteři v nárazech na žaludek^{2 p.15-23}.

Díky své skryté anatomické poloze a nepřístupnosti k pozorování a vyšetření pak pankreas dlouhou dobu unikal pozornosti lékařům i vědcům. Ač byly od 16.století pozorovány pokroky v anatomii a to včetně anatomie pankreatu- například podrobný popis pankreatických vývodů J.G Wirsungem, G.D.Santorinim a dalšími, funkce pankreatu stále zůstávala tajemstvím. V 17.století měla značnou podporu teorie G.Anseliho, který si pankreas představoval jako houbu nasávající lymfu, která postupovala dále do sleziny a také do jater, kde se dle obecně přijímaných představ již od dob Galénových tvořila krev^{2 p.15-23}. Ale již Franciscus de le Boe (1612-1672) z Amsterodamu přiřkl pankreatu jakousi trávicí funkci a ve zkoumání pankreatické šťávy pak pokračoval také jeho žák Regnier de Graaf. Pankreas se ale dostává

opět do pozadí vědeckého zájmu brzy poté, zejména kvůli pokusům J.C.Brunnera, který si položil otázku, zda je možné bez pankreatu přežít. V roce 1682 extirpoval pankreas několika psům a až u některých z nich se projevíly známky diabetu a tukovité stolice, nic závažnějšího se nestalo a celkový význam pankreatu byl popřen^{2 p.15-23}. Teprve mnohem později W.Kuhne (1837-1900) popsal význam trypsinu v trávení proteinů a v r. 1815 A.Marcet identifikoval pankreatickou lipázu. Claude Bernard (1813-1878), šéf sorbonského institutu fyziologie, zakladatel pojmu 'vnitřní prostředí' a současně definice pravidel klinického výzkumu se značně zasloužil o potvrzení pankreatu v jeho trávicí funkci. Postuloval, že žaludeční trávení je pouze předstupněm a přípravou pro trávení působené pankreatickou šťávou. Pankreatické tekutině přiřkl funkci rozkládání tuků na mastné kyseliny a glycerol, i štěpení sacharidů a těch proteinů, které ještě nebyly zcela rozštěpeny působením žaludeční šťávy³. On také pochopil souvislost mezi přítomností tuku ve stolici a selhání funkce pankreatické šťávy. Za dosažení svých výsledků v oblasti pankreatologie mu mimo jiné byla také přidělena cena Francouzské akademie věd. Jeho závěry dále potvrzovaly práce Eberleho (1843) a Valentina(1844). Prvním lékařem, který se rozhodl k použití dosažených poznatků o trávicích schopnostech pankreatu v praxi, byl praktický lékař z Freiburgu H. Engesser. V r. 1887 shrnul dosavadní poznatky a propagoval použití pankreatů ze zvířat v léčbě maldigestce z důvodu primární nedostatečnosti pankreatu a také při sekundárních trávicích obtížích např. u pacientů s nádorem^{2 p.15-23}. Jeho vlastní klinické experimenty se zvířecími slinivkami a následná spolupráce s firmou Keller Bros přinesla ovoce v podobě stabilního pankreatinu, který odolával natrávení v kyselém prostředí žaludku. Engesserovy tablety se s úspěchem prodávali až do 30.let 20.století, ale jejich objevitel zůstal zapomenut.

Objasnění regulace pankreatické sekrece se podílel mimo další I.P.Pavlov (1846-1936) se svými žáky. Hlavní roli přisuzovali působení n.vagus. V r. 1902 se ukázalo, že proces regulace pankreatické sekrece je poměrně velmi komplexní, když W.Bayliss a E.Starling z Londýna přispěli objevením role chemických posílů v této regulaci, objevili sekretin a současně byli prvními, kteří definovali pojem 'hormon'. Později ve 20.století k celé složitosti ještě přidal objev cholecystokininu A.C. Ivy-m a E.Oldberg-em⁴.

Přestože již Galén tušil, že s pankreatem mohou být spojeny nemoci, bylo to teprve v 16. století, kdy pankreas začal být běžně spojován s různými patologickými symptomy. Jedna z prvních zmínek o nemocech způsobených pankreatem byla od Jeana Fernela v r. 1542, který považoval pankreas za sídlo původu melancholie a také opakovaných horeček⁴. Ovšem prvním, kdo v historii popsal jednoznačný případ akutní pankreatitidy, byl holandský lékař a

anatom Nicolaes Tulp, mimo jiné známý jako ústřední postava Rembrandtova obrazu 'hodina anatomie'⁵. Jednalo se o případ mladého muže trpícího opakovanými horečkami, zvracením a urputnými bolestmi a ze sekce byl ověřen prosáklý pankreas s hnisavým výpotkem. Nicolaes Tulp byl ve své době velice významným a také, zdá se, uznávaným vědcem, který vydal první nizozemský katalog léčiv a také jako první objevil ileocaekální chlopeň. Mezi další autory popisů pankreatických nemocí se pak zařadili například T.Bonet, H. Claessen anebo J.G.Griesel a v r 1761 také Morgagni, který popsal jako první také karcinom pankreatu⁶. Tyto první popisy pankreatických onemocnění vycházeli z korelací s pitevními nálezy a nerozlišovali pankreatitidu akutní od chronické. Francouzský anatom a dvorní lékař Ludvíka osmnáctého Antoine Portal (1742-1832) popsal případ opakovaných atak akutní pankreatitidy s následnou smrtí na gangrénu pankreatu. Také popsal další příznaky akutního pankreatitidy jako hemoragii, edém, nekrózu⁷. Někteří další si všimli propojení afekcí pankreatu se zvětšením slinných žláz, ale teprve v r.1899 dokázal H.F.Harris z Bostonu hodnověrně prokázat spojitost mezi příušnicemi a postižením pankreatu⁸.

Královéhradecký rodák, absolvent Lékařské fakulty Karlovy Univerzity v Praze a pozdější profesor patologické anatomie a rektor vídeňské Univerzity Karel Rokytanský jako první popsal případ hemoragické pankreatitidy v roce 1842⁹. Dále v r. 1920 anglický chirurg G.Gray-Turner popsal prosáknutí typu hematomu v břišní stěně doprovázející akutní pankreatitidu, zatímco ještě dříve T.S. Cullen z Edinburgu popsal podobný nález v souvislosti s mimoděložním těhotenstvím. Oba popisy pojmenovaly známky doprovázející průběh hemoragické akutní pankreatitidy^{4, 10}.

Konec devatenáctého století byl na poli pankreatologie poznamenán probíhající debatou o původu pankreatické nekrózy. Popsána byla již Claudem Bernardem v r.1856 u psů a krátce na to (1860) také u lidí Julusem Klobem, který byl žákem Rokytanského. Nekrózy pak byly více dopodrobna popsány Balzerem. Pankreatické nekrózy byli jedněmi považovány za známku degenerace pankreatické tkáně (H. Chiari), další zastávali názor, že za nimi stojí bakteriální infekce (R.Fitz), či jsou způsobeny solárním plexem (H.D.Rolleston)⁴. Nakonec převládl dnešní názor, že za vznikem pankreatické nekrózy stojí autolytické působení pankreatických enzymů. Tento názor první formuloval W. Dettner v r. 1984, dále se jej zastával i Robert Langerhans a S. Flexner, který v r. 1897 za bližší odpovědný enzym určil pankreatickou lipázu¹¹.

Obrovským přínosem a vlivem pro vývoj i našeho dnešního chápání akutní pankreatitidy měl americký lékař Reginald H. Fitz (1843-1913). Vystudoval Harvardskou univerzitu, nicméně poté získal bohatou praxi u významných tehdejších lékařů a vědců v Evropě (Rokitanský a Škoda, Bilroth a Virchow). Měl obrovský talent a také zájem propojovat nálezy patologické anatomie s klinickým stavem pacientů za života. V roce 1889 publikoval první systematický přehled 53 případů akutní pankreatitidy a popsal velké množství patologických nálezů včetně abscesu, pseudocysty a trombózy slezinné žíly. Poukázal na souvislost pankreatické hemoragie a diseminované tukové nekrózy s akutní pankreatitidou. Ve svém přehledu se také vyjádřil k jednotlivým etiologiím pankreatitidy: alkoholu, žlučovým kamenům i traumatu a perforaci žaludečního vředu¹². Po publikaci jeho práce se zvedla vlna zájmu o akutní pankreatitidu a její zkoumání, které na jeho dílo jako na prvopočátek navazuje ve dvacátém století a de facto podnes. Co se týče terapie akutní pankreatitidy, Fitz byl velkým zastáncem konzervativního řešení.

Nejstaršími zmínkami o terapii akutní pankreatitidy se nám dostalo od J.J. Bigsbyho z r. 1835, který jednak doporučoval přikládání pijavic na stěnu břišní, na druhou stranu ale stanovil, že by nemělo být používáno stimulancii (např. v té době běžně léčebně používaného olova), protože 'podpoříme-sekreci zaníceného orgánu zatímco jeho vývod je ucpán, vedlo by to jenom k potížím'¹³. Během posledního staletí a půl terapie prošla několika vlnami, kdy se lékařská veřejnost klonila střídavě ke konzervativnímu či k chirurgickému řešení. Na konci 19.stol., zatímco Reginald Fitz a Mikulicz byli horlivými zastánci konzervativní terapie, švédský chirurg Nicholas Senn(1844-1908) presentoval své široké zkušenosti z experimentální chirurgie pankreatu na zvířecích modelech¹⁴. Dalšími průkopníky a zastánci operační léčby akutní pankreatitidy v této době byli Koerte, Woolsey nebo Thayer a Moynihan. I přes velkou úmrtnost, která se pohybovala kolem 50-60% obliba chirurgické terapie přetrvávala. Chirurgické řešení v prvních třech desetiletích 20. stol. bylo často chápáno jako jediná šance na přežití u nekrotizující pankreatitidy, tak jak to vyjádřil Moynihan v r.1925¹⁵. Načasování a rozsah výkonu se ale měnilo a bylo často diskutovaným tématem. K obratu došlo po roce 1929, kdy vídeňský chirurg P. Walzel publikoval studii, kde konzervativní terapie nekrotizující pankreatitidy měla o mnoho lepší prognózu než chirurgická léčba, jejíž mortalita se tenkrát pohybovala mezi 50 a 78 procenty¹⁶. V roce 1948 Payne a Paxton publikovali studii, kde opět konzervativní terapie měla téměř poloviční míru úmrtnosti, nicméně taktéž nezanedbatelnou (28%)¹⁷. Od 30.tých do 50.tých let tedy převládala v léčbě akutní pankreatitidy spíše konzervativní cesta.

Od 50.tých let se opět začaly hromadit důkazy o neúspěších konzervativní terapie a to nastartovalo poptávku po lepších indikačních kritériích k výběru pacientů, kteří by profitovali z chirurgické léčby. V 60.letech zejména v Evropě objevil boom resekční chirurgie, kdy byla jako řešení doporučována částečná nebo někdy dokonce totální pankreatektomie a to i přes referovanou vysokou mortalitu. V Americe byla zatím spíše preferována více konzervativní chirurgie incizí pankreatu a drenáže. V 80.tých letech byla terapie opět opatrnější a konzervativnější¹⁸. Podpořil to zejména objev CT diagnostiky pankreatické nekrózy a práce, které uvedly ve známost, že pokud pankreatická nekróza není druhotně infikována, u většiny pacientů dochází ke spontánní úzdavě i bez nutnosti chirurgické intervence a debridementu. V posledních desetiletích jsme na poli pankreatologie svědky rozkvětu minimálně invazivních chirurgických a endoskopických metod.

Dvacáté století bylo rovněž přínosné na poli pankreatologie svým zavedením endoskopické terapie. První ERCP bylo provedeno v r. 1968 chirurgem Walterem McCunem¹⁹. Přestože výsledky prvních studií porovnávajících tuto metodu odstranění žlučových kamenů z ductus choledochus nebyly přímočaře pozitivní, metoda se později stala důležitou součástí terapie u biliární pankreatitidy.

Reference:

¹ Tsuchiya R, Fujisawa N. On the etymology of "pancreas". *Int J Pancreatol.* 1997;21(3):269-72.

² Špičák J. Akutní pankreatitida. Praha, Czechia: Grada Publishing; 2005.

³ Bernard C. Du suc pancreatique et de son role dans les phenomenes de la digestion. *Mem Soc Biol.* 1849;1:99-115.

⁴ Pannala R, Kidd M, Modlin IM. Acute Pancreatitis. A Historical Perspective. *Pancreas.* 2009;38(4): 355-366.

⁵ Simpson D. Nicolaes Tulp and the golden age of the Dutch Republic. *ANZ Journal of Surgery.* 2007;12(77):1095-1101.

⁶ Morgagni GB. De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis libri quinque [Fie Books on the Seats and Causes of Diseases as Discovered by the Anatomist]. Venice, Italy: Typographia Remondiniana; 1761.

-
- ⁷ Portal A. Cours d'Anatomie médicale ou Elémens de l'Anatomie de l'Homme [Course in Medical Anatomy or Elements of Human Anatomy]. Vol V. Paris, France: Baudoin; 1803.
- ⁸ Harris FF. A case of diabetes mellitus quickly following mumps. *Boston Med Surg J.* 1899;140:465-469.
- ⁹ Rokitansky K. Lehrbuch der pathologischen Anatomie [Textbook of Pathologic Anatomy]. Vol 3, Vienna, Austria: Brau"muller; 1842.
- ¹⁰ Cullen TS. A new sign in ruptured extra-uterine pregnancy. *Am J Obstet.* 1918;78: 457.
- ¹¹ Pannala R, Kidd M, Modlin IM. Acute Pancreatitis. A Historical Perspective. *Pancreas.* 2009;38(4): 355-366.
- ¹² Fitz RH. Acute pancreatitis: a consideration of pancreatic hemorrhage, hemorrhagic, suppurative and gangrenous pancreatitis, and of disseminated fat necrosis. *Boston Med Surg J.* 1889;120:181-188.
- ¹³ Bigsby JJ. Observations, pathological and therapeutic, on diseases of the pancreas. *Edinb Med Surg J.* 1835;44:85-102.
- ¹⁴ Senn N. Surgery of the pancreas as based upon experiments and clinical researches. *Trans Am Surg Assoc.* 1886;4:99 –232.
- ¹⁵ Moynihan B. Acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1925;81:132–142.
- ¹⁶ Walzel P. Zur diagnose und therapie der akuten pankreasnekrose. *Beitr Klin Chir.* 1929;147:3–15.
- ¹⁷ Paxton JR, Payne JH. Acute pancreatitis: a statistical review of 307 established cases. *Surg Gynecol Obstet.* 1948;86:69 –75.
- ¹⁸ Bradley III EL, Dexter. Management of Severe Acute Pancreatitis. *Annals of Surgery* . 2010; 251(1):
- ¹⁹ McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of vater: a preliminary report. *Ann Surg.* 1968;167:752– 6.

2. Patogeneze a patofyziologie

2.1 Experimentální modely akutní pankreatitidy

Patofyziologii lidské akutní pankreatitidy a její molekulární mechanismy zůstávají v mnoha ohledech málo objasněnou kapitolou. Přesto v posledních desetiletích bylo věnováno mnoho času i energie k jejímu objasnění. Problémem je nedostupnost slinivky klinickému a fyzickému zkoumání, kvůli jeho poloze hluboko v dutině břišní téměř nelze provádět biopsie a téměř jedinou modalitou zkoumání jsou makroskopické zobrazovací metody, které nám probíhající patologické děje během onemocnění na buněčné nebo molekulární úrovni nejsou schopny osvětlit. Dalším důvodem ztíženého zkoumání je nepravidelnost a nepředvídatelnost onemocnění a fakt, že nemocní se do lékařské péče a tedy i do podmínek výzkumu dostávají teprve s rozvinutým onemocněním a nelze tedy zkoumat posloupnost dějů předcházejících rozvinutému stádiu. Jedinou výjimkou je pankreatitida rozvinutá následkem ERCP, kdy se pacient zpravidla nachází v nemocničním prostředí od počátku příznaků a vlastně od etiopatogenetického inzultu.

Ve zkoumání patofyziologických dějů předcházejících rozvoji AP tedy nezbyvá, než se spokojit se zvířecími modely experimentální AP a doufat že objasnění vyzkoumaných mechanismů budou platná také na lidské onemocnění. Problémem ovšem zůstává nedostatek nebo často čirá nepřítomnost důkazů o tom, že v případě lidského onemocnění se jedná stejný či podobný proces. V minulosti byly v tomto ohledu zkoumání zvláště hlodavci. K vyvolání AP se přitom používalo množství metod. Jednou z nejpoužívanějších metod byla supramaximální i.v.,s.c. nebo intraperitoneální stimulace myší nebo krys ceruleinem, což je analog cholecystokininu, jež se podílí na stimulaci pankreatické sekrece^{1,2}. Supramaximální stimulace pankreatu tímto analogem u myší vyvolává těžkou hemoragickou fatální pankreatitidu a to do 12 hodin, zatímco u krys pouze mírnější edematózní formu pankreatitidy. Nicméně histologický obraz velice imituje histologický obraz onemocnění AP u lidí. Mělo se tedy za to, že procesy probíhající u ceruleinové AP budou odpovídat lidské AP. Nicméně bylo zjištěno, že receptory pro CCK jsou u jednotlivých druhů různě rozloženy v pankreatické tkáni. U hlodavců je CCK-A receptor rozložen kolem acinární buňky, zatímco nebyly detekovány kolem lidských acinárních buňek³. Proto se zdá, že experimentální

pankreatitida vyvolaná CCK anebo coeruleinem není plně převoditelná na lidské onemocnění AP. Dalším model AP u zvířecích modelů je AP vyvolaná dietou bohatou na ethionin, ale chudou na cholin. Metodu navrhl Lombardi et al., kdy tuto dietu použil u mladých myších samic, do 5 dnů se u nich projevila fatální těžká hemoragicko-nekrotizující pankreatitida⁴. Dále se používají také invazivnější metody jmenovitě dlouhodobá obstrukce bilio-pankreatického vývodného systému, která vyvolává u kryš mírnější formu AP, zatímco u americké vačice opossum se do několika dní od obliterace vyvíjí nekrotizující a většinou fatální AP. Mezi novější modely pak patří dočasné uzavření bilio-pankreatického vývodu a instilace taurocholátu do pankreatického vývodu anebo podávání vysokých dávek L-argininu⁵. Ještě další metody pak používají instilaci různých dalších látek jako kyselina taurocholová či ethanol do pankreatických vývodů pod různým tlakem. Vaskulární model a podvazy pankreatických cév využívá znalosti, že změny mikrocirkulace pankreatu se významně podílí na rozvoji a tíži onemocnění AP. V neposlední řadě jsou děje na úrovni acinárních buněk a tkání zkoumány také in vitro na buněčných a tkáňových kulturách^{6 p67-69}.

Velké množství již definovaných a objevených patofyziologických dějů a identifikovaných původců bylo použito v experimentech ke snížení rizika vývoje těžké formy akutní pankreatitidy v počátcích nebo i průběhu nemoci a to s většími i menšími úspěchy. Z nějakého důvodu ale povětšinou terapeutické metody, které prošly do fáze klinického testování, byly pro neúspěch či nepotvrzené působení zamítnuty a AP v podstatě zůstává dodnes bez kauzální léčby. Je možné tedy spekulovat, co se za všemi neúspěchy skrývá a nepřevoditelnost patofyziologických dějů automaticky ze zvířecích modelů bude jistě jedním z důležitých důvodů⁷.

Je proto potřeba k výsledkům studii osvětlujících patofyziologické děje spojené s AP přistupovat s obezřetností a chápat je spíše jako teorie, kterým zatím nelze přiřknout jednoznačné ověření u lidské AP.

2.2 Etiopatogeneze

Je-li patofyziologie akutní pankreatitidy do velké míry ještě ne zcela objasněným tématem, pak o etiopatogenezi to lze říci dvojnásobně. Existuje velké množství podnětů a faktorů, které mohou vyvolat akutní onemocnění pankreatu. Dvě nejčastější etiologie jsou alkohol a choledocholitiáza, které spolu působí kolem 80% všech případů⁸. Většina odborníků se shoduje, že centrálním a klíčovým jevem, který je v pozadí akutní pankreatitidy je

autodigesce tkáně, která je nastartována předčasnou aktivací trypsinogenu a posléze dalších pankreatických enzymů v acinárních buňkách. Děje, které tomuto jevu předcházejí, nejsou dosud osvětlené a způsob jakým možné etiologické faktory, vyvolávající AP vedou k aktivaci pankreatických enzymů je opředeno množstvím formulovaných hypotéz.

Souvislost mezi žlučovými kameny a AP je známa přes jedno století. V roce 1974 Acosta a Ledesman provedli velmi elegantní a přitom jednoduchou studii objasňující roli migrace žlučových kamenů ze žlučových cest do gastrointestinálního traktu jako rizikového faktoru vzniku akutní pankreatitidy. Více než 90% pacientů, u kterých se vyvinula AP, mělo ve stolici nalezené žlučové kameny, ale tyto byly nalezeny pouze u malého množství pacientů s cholelithiázou bez záznamu akutní pankreatitidy⁹.

Souvislost je tedy považována za potvrzenou, mechanismus provází ale řada otázek a málo odpovědí. Navrženy bylo několik teorií. Nejstarší z nich je teorie „společného vývodu“, kterou definoval Opie již v roce 1901¹⁰. Podle ní dochází v důsledku ucpaní společného pankreaticko-biliárního vývodu žlučovým kamenem k vytvoření propojeného vývodu, který umožňuje reflux žluči do pankreatického vývodu a startuje tím akutní pankreatitidu. Tento model ovšem nebyl potvrzen experimentálně, jelikož v mnoha případech bylo spíše potvrzeno, že se naopak pankreatický sekret dostává do žlučových cest, jednak u většiny pacientů je společný průchod obou vývodů příliš krátký k tomu aby vůbec „společný vývod“ vznikl.

Ani experimenty se zvířecími modely neprokázaly rozvoj AP při instilaci žluči do pankreatického vývodu¹¹. Zkoušky s americkou vačicí ukázali, že pouhá ligace pankreatického vývodu stačí k vyvolání těžké AP¹², ale u hlodavců podobný experiment vyvolal naopak apoptózu a involuci pankreatu¹³. Spíše se ukazuje, že pasáž žlučových kamenů zvyšuje hydrostatický tlak v pankreatických vývodech a blokuje sekreci pankreatické šťávy. Tím pak usnadňuje autoaktivaci pankreatických enzymů ve žláze anebo splývání zymogenních granulí s lysosomy v acinárních buňkách a startuje tím samonatravení žlázy a množství navazujících procesů¹⁴.

Mechanismy vyvolávající alkoholickou AP jsou ještě méně osvětleny. Existují předpoklady, že alkohol působí sérii změn v buňkách acinů i pankreatických vývodů a rovněž změny tonusu Oddiho sfinkteru. Etanol narušuje funkci membrán, avšak neaktivuje přímo pankreatické enzymy, stimuluje však acinární buňky nepřímo prostřednictvím CCK k větší produkci neaktivních enzymů zejména chymotrypsinogenu a prokarboxypeptidázy A1. Na

zvířecích modelech se ukazuje, že etanol musí působit společně s dalšími stimuly (např. CCK, coerulein, léky, viry), aby vyvolal akutní pankreatitidu v experimentu^{6p87-90}.

Existuje neshoda o tom, jak působí alkohol na Oddiho sfinkter. Teorie duodeno-pankreatického refluxu předpokládá, že v duodenu aktivované pankreatické enzymy se při uvolněném Oddiho sfinkteru mohou dostávat zpátky do vývodu a vyvolat tak AP¹⁵. Nicméně tato teorie není u lidí příliš pravděpodobná, protože například samotná sfinkterotomie nezpůsobuje zvýšené riziko AP. Nejpravděpodobnější se v tomto světle jeví teorie obstrukce a hypersekrece, kdy je zvýšena sekreční funkce pankreatu zatímco také tonus Oddiho sfinkteru stoupá¹². Další navržené teorie osvětlují alkoholem vyvolané pankreatické poškození jako následek zhoršené pankreatické cirkulace anebo přímého poškození tkáně následkem zvýšené permeability pankreatických vývodů^{16, 17}. Protože podobné faktory v experimentech vyvolávají také chronickou pankreatitidu, zůstává otázkou, jaký je vztah chronické a akutní pankreatitidy u alkoholiků a rovněž zda i jednorázový exces v konzumaci alkoholu je u člověka schopen vyvolat akutní pankreatitidu.

Pankreas divisum, dysfunkce Oddiho svěrače a další často uváděné etiologie pankreatu jsou rovněž často sporným bodem, zatímco pankreatitida poléková, vyvolaná ERCP, post-infekční, post-traumatická či pooperační, ač statisticky méně významné, mají, zdá se, své pevné místo

^{6 p90-102}. V posledních letech se rovněž diskutuje o roli genetiky na poli rozvoje chronické a akutní pankreatitidy. Hereditární AP byla popsána již v roce 1952, nicméně geny za ni zodpovědné byly objeveny teprve v posledních desetiletích a zdá se, že výčet není konečný. Mutace, kde byla nalezena souvislost s AP se týkají zejména genů SPINK-1, genu kationového trypsinogenu PRSS a genu cystické fibrózy CFTR. Mutace v těchto genech v naprosté většině případů nevyvolají samy o sobě akutní nebo chronickou pankreatitidu, spíše se zdá, že je potřeba dalšího inzultu (např. alkohol atd). Je tedy možné, že značná část pacientů diagnostikovaných s alkoholickou nebo idiopatickou AP má hereditární podklad v kombinaci s faktory prostředí^{6 p58-65}.

Otázkou nadále zůstává, jestli se jednotlivé patogenetické faktory působí na pankreas různým způsobem, anebo zda platí, že všechny příčiny akutní pankreatitidy nastartují stejný patofyziologický proces slinivky, který se pak projeví jako akutní pankreatitida¹⁸.

2.3 První fáze - buněčné a tkáňové poškození

2.3.1 Předčasná aktivace trypsinogenu

Různé etiopatogenetické faktory, z nichž nejdůležitější jsou choledocholitiáza a alkohol vedou k ústřednímu patofyziologickému jevu v rozvoji AP: intrapancreatické aktivaci trypsinogenu. Tento jev se ukazuje jako prvotní na úrovni acinární buňky pankreatu, stojí za vznikem buněčného a následně tkáňového pankreatického poškození a dochází k němu dříve než se rozvine zánět v oblasti pankreatu a všechny následující jevy v patogenezi AP.

Trypsinogen je produkován acinárními buňkami pankreatu ve dvou formách s 90% homologii sekvence aminokyselin: jako trypsinogen 1 a trypsinogen 2 a jako třetí minoritní forma isoenzym mezotrypsinogen. Aktivací trypsinogenu dochází k odštěpení oktapeptidu u trypsinogenu 2 a dvou peptidů (oktapeptidu a pentapeptidu) v případě trypsinogenu 1. Tyto peptidy se nazývají zkráceně TAP (trypsinogen activation peptide). K aktivaci trypsinogenu dochází třemi možnými a známými mechanismy: 1. fyziologicky pomocí enteropeptidázy, enzymu nacházejícímu se v kartáčovém lemu střevní sliznice. 2. pomocí intracelulárního enzymu kathepsinu B a 3. autoaktivací.

Aktivace pomocí enzymu kathepsinu B byla popsána v rámci teorie kolokalizace, která byla navržena Michaelem Steerem¹⁹. Podle této teorie je základním jevem vedoucím k buněčnému poškození splynutí zymogenních granulí a lysozomů v rámci acinární buňky a následná aktivace přítomného trypsinogenu lysozomálním kathepsinem B. Steer et al. prokázali aktivaci trypsinogenu v acinárních buňkách myši již z několikaminutovým zpožděním po caeruleinové infuzi způsobující AP, ještě dříve než mohly být detekovány známky lokálního zánětu pankreatu. Aktivace byla posléze potvrzena také na buněčné kultuře in vitro a navíc k této aktivaci bylo možné předejít pomocí inhibitoru kathepsinu B²⁰. Skupina M.Steera také pozorovala, že jev trypsinogenové aktivace je závislý na vnitrobuněčné hladině kalcia. Jakých podmínek je třeba, aby došlo ke splynutí zymogenních a lysozomálních vakuol není zcela jasné. Jednou z postulovaných teorií je tzv. apikální blok. Vzhledem k přetlaku v oblasti vývodných pankreatických ductů se zymogenní granula a lysozomy hromadí u apikální membrány a dochází k jejich splývání²¹. Dalším vysvětlením by byla porucha segregace těchto dvou komponent-zymogenních granulí a lysozomů v acinárních buňkách²².

Dalším možným mechanismem aktivace trypsinogenu je autoaktivace. Teorie autoaktivace byla navržena Kusselem a Kayem v r.1973²³. Teorie předpokládá, že autoaktivace trypsinu je do určité míry normálním jevem, ke kterému dochází jak intrapancreaticky, tak v dudodenu.

Patologickým se stává teprve za podmínek pankreatické sekreční blokády a alespoň jeden z obranných mechanismů, které proces regulují je saturován.

Jak již bylo zmíněno výše, při aktivaci trypsinogenu dochází k odštěpení peptidů. Tyto jsou nazývány TAP a normálně jsou degradovány ve střevě oligopeptidázami, dojde-li ovšem k předčasné aktivaci trypsinu, TAP se objevují v cirkulaci. Nezdá se, že by měli TAP samotné patogenetickou roli, nicméně by mohly působit jako indikátor předčasné aktivace trypsinogenu v acinárních buňkách. Protože však mají krátký eliminační poločas v cirkulaci, lépe by se osvědčil test určující hladinu TAP v moči²⁴.

Aktivace trypsinu v acinárních buňkách je děj závislý na vnitrobuněčné koncentraci kalcia a nízkém pH. Nízké pH podporuje kolokalizaci lysozomů a zymogenních granulí. Současně kalcium v zymogenních granulích může působit protektivně proti předčasné aktivaci, ale naopak kalcium v cytosolu acinárních buněk podporuje uvolnění lysozomálních proteáz²⁵.

Aktivovaný trypsin poté aktivuje další molekuly trypsinogenu a také další enzymy jako, chymotrypsinogen, proelastázu, prokarboxypeptidázu A a B, fosfolipázu A2 a proelastázu. Obecně přitom platí, že čím později je v kaskádě enzym aktivován, tím nebezpečnější je pro autolýzu tkání. Aktivovaná elastáza působí jak na elastin obsažený ve stěnách cév tak také na velké množství dalších proteinů^{6 p73-74}.

2.3.2 Regulace aktivace trypsinogenu a působení trypsinu

Jak jsme zjistili, trypsinogen je kritickým enzymem pro rozvinutí se kaskády aktivace pankreatických enzymů, což je podstatný děj v rozvoji akutní pankreatitidy. Existují ovšem procesy, který tuto pozitivní zpětnou vazbu regulují. Prvním z nich je fakt, že pankreatické enzymy jsou tvořeny v Golgiho systému odděleně od lysozomálních enzymů-kathepsinu B, který je schopen způsobit jeho aktivaci. Nízké pH snižuje aktivitu proteáz a neporušené pankreatické vývody nedovolují zpětnou difuzi aktivovaných pankreatických enzymů do intersticia. Dalším mechanismem je samo působení aktivovaného trypsinu. Ten nejenom aktivuje trypsinogen, ale také degraduje a inaktivuje samotný trypsin²⁶.

Dále se v jak v acinárních buňkách, tak také intersticiu a v oběhu nachází několik enzymů, které brání předčasné aktivitě trypsinu. Prvním z nich je trypsinový inhibitor PSTI neboli SPINK 1. Za fyziologických podmínek se nachází v zymogenních granulích a poté je také secernován s pankreatickou šťávou. Je to silný trypsinový inhibitor a dokáže inhibovat až

20% trypsinové aktivity uvnitř pankreatu²⁷. PSTI funguje tak, že se na předčasně aktivovaný trypsin naváže. Dalším ochrannou antiproteázou nacházející se jak v intersticiu pankreatu tak i v cirkulaci je alfa 2-makroglobulin. Ten je produkován játry a váže kovalentně enzymy a fyzicky je uzavírá do makromolekuly komplexu^{28 p 663 – 667}. Je schopen vázat veliké množství různých proteáz a umí převzít trypsin také z jeho vazby na PSTI. alfa 2-makroglobulin dle některých studií snižuje svou hladinu v průběhu těžké formy AP jako důsledek vyčerpání jeho zásob²⁹. V plazmě dále proti aktivovanému trypsinu a dalším uvolněným proteázám působí také kvantitativně důležitý alfa1-antitrypsin. Díky své relativně malé molekule je schopen také průchodu do intersticia pankreatické žlázy a působí tak také přímo na místě první aktivace proteolytických enzymů.

Teprve při saturaci těchto obranných mechanismů může dojít k předčasné aktivitě pankreatických enzymů v oblasti slinivky a rozvoji tkáňového poškození.

2.3.3 Kyslíkové radikály, pankreatická mikrocirkulace a rozvoj lokálního zánětu

Trypsin a další aktivované enzymy v buňce po saturaci ochranných mechanismů poškozují buněčné součásti a dochází k rozšíření aktivovaných enzymů do intersticia. Toto rozšíření do intersticia je jedním ze startovacích mechanismů progresu v těžkou formu AP³⁰. Je známo, že u edematózní pankreatitidy, tedy nejlehčí formy AP, zůstávají pankreatické acinární buňky nepoškozeny³¹. Například fosfolipáza A2 působí hydrolýzu buněčných membrán, elastáza degradaci elastinu v cévních stěnách, chymotrypsin aktivuje xantin oxidázu a rozvíjí tak další produkci volných kyslíkových radikálů a oxidativní stres ve tkáni. Lipázy hydrolyzují tuky³². Pankreas v této fázi utřel již přímé poškození tkáně a vzniká lokální zánět. Ten je pravděpodobně přímo nastartován poškozenými acinárními buňkami, které uvolňují faktory, jež pak působí chemotaxi zánětlivých buněk do místa poškození a produkují další cytokiny a právě kyslíkové radikály. Kyslíkové radikály poškozují tkáň lipidovou peroxidací, aktivují leukocyty a vyvolávají expresi adhezních molekul na povrchu endoteliálních buněk cév i kapilár. Všechny tyto děje dohromady dále chemotakticky atrahují neutrofilů. Ty obsahují další kyslíkové radikály zejména superoxid (O₂⁻) a peroxid vodíku (H₂O₂), které dále přímo poškozují buňky a zvyšují cévní a buněčnou propustnost. Zvýšená propustnost kapilár v oblasti postižené tkáně zvyšuje edém a ten působí ischemii tkáně. Pankreatická tkáň je sama o sobě citlivá k ischemii³³ a dále dochází také k bloádě lymfatického odtoku z tkáně. Kombinace tkáňového edému, s působením kyslíkových radikálů, vcestování neutrofilů do

tkáně s ischemií se významně podílí na tkáňovém poškození a zániku buněk se vznikem nekrotických okrsků tkáně tak, jak je známe u těžkých forem AP. Změny v prokrvení pankreatu se běžně vyskytují u experimentálních modelů AP. Jedna studie prokázala korelaci nízkého prokrvení pankreatu s těžším průběhem onemocnění u krys³⁴. V další experimentální studii se potvrdilo podávání noradrenalinu jako významný faktor vedoucí ke změně lehké edematosní pankreatitidy v těžkou nekrotizující³⁵. Narušení pankreatické perfuze u AP je ovšem komplexní proces odvíjející se kromě edému postižených tkání také následkem produkce vasoaktivních cytokinů ve tkáni a formace mikrotrombů v rámci hyperkoagulačního stavu.

Lokální zánět je provázen již uvedenou atrakcí leukocytů zejména neutrofilů do postižené tkáně. Ty se ve tkáni vyskytují podle gradientu chemotaktických látek, tedy molekul, kterými jsou neutrofilové do oblasti tkáně lákány. Jeden z nejmocnějších chemokinů je interleukin 8. Dalším chemokinem jsou povrchové proteiny-adhezivní molekuly, které se exprimují na endotelových buňkách v postižených oblastech. Výzkum skupiny Keck a et al. ukázal, že expresi povrchových proteinů, které pak fungují jako chemokiny vyvolává přímo působení aktivovaného trypsinu a elastázy³⁶. Jednou z těchto povrchových proteinů, studovaných v rámci výzkumu AP je ICAM-1. Je to molekula, která se za fyziologické situace nachází na povrchu buněk jenom velmi zřídka, její exprese na endoteliálních buňkách prudce stoupá při zánětlivých stavech a umožňuje translokaci leukocytů do postižené tkáně. Kromě této úlohy byla na několika studiích potvrzena její role v rozšíření lokálního zánětu pankreatu do systémové reakce a v rozvoji plicního postižení u AP^{37, 38}.

Současně s rozvojem tzv. "cytokinové bouře" tedy cirkulace velkého množství navzájem podněcujících se konkomitantních cytokinů v oběhu, dochází ať už přímo trypsinem anebo zprostředkovaně také k aktivaci mnoha dalších složitých systémů např. kinin-kalikreinového systému anebo komplementu³⁴.

2.3.4 Apoptóza a nekróza

V rámci pankreatické tkáně a rozsahu a typu postižení je významným faktorem poměr buněčné nekrózy a apoptózy. Apoptóza i nekróza jsou dva biochemicky i morfologicky odlišné formy buněčné smrti. Apoptóza probíhá bez větší zánětlivé reakce, dochází při ní k aktivnímu štěpení jaderné DNA, které může být zachyceno jako proužkování na gelové elektroforéze. Buňka se zmenšuje a postupně je pohlcena okolními buňkami. Naopak během

nekózy buněčná membrána ztrácí selektivitu, degradace DNA je nahodilý proces, buňka se rozpadá a cytosol se vylévá do okolí buňky. Dochází přitom k výrazné zánětlivé reakci. Mírná forma pankreatitidy, zdá se, je provázena do velké míry apoptózou zatímco těžké formy AP jsou provázeny zejména nekrózou. Na experimentálních zvířecích modelech byla potvrzena ochranná role apoptózy před rozvojem těžkých forem AP. Když byla naopak apoptóza u myši experimentálně zablokována cyklohexamidem, došlo u krys ke zhoršení průběhu a tíže akutní pankreatitidy³⁹. Ochranu před rozvojem akutní pankreatitidy u myši aktivací apoptózy potvrdil ve svém experimentu také Bhatia et al.⁴⁰

V rozhodování o tom, kterým typem buňčné smrti bude zanícená slinivka procházet, hrají opět velkou roli neutrofilů⁴¹. Nekróza je do velké míry spojena rovněž s kvalitou pankreatické mikrocirkulace a posléze s hladinou oxidativního stresu ve tkáních. Neutrofilů se podílejí na rozvoji zánětlivé reakce ve tkáni pankreatu, jejím udržování a rovněž změně buněčných procesů od apoptózy směrem k nekróze²¹.

2.4 Druhá fáze-Systemový zánět

Rozšíření zánětlivé reakce z oblasti pankreatu na jiné orgány v průběhu akutní pankreatitidy je důležitým znamením významně ovlivňujícím prognózu a je mu dáván opět důraz i v rámci nejnovější klasifikace onemocnění. V rámci těžké akutní pankreatitidy lokální zánět pankreatu rychle progreduje do generalizované zánětlivé odpovědi a ta se projevuje jako SIRS (system inflammatory response syndrome). SIRS je definován, pokud jsou splněny dvě a více z podmínek: tělesná teplota nad 38 st. nebo pod 36st.Celsia, srdeční frekvence nad 90/min, tachypnoe(nad 20 dechů/min nebo SpCO₂ pod 4,3kPa), hodnoty leukocytů pod 4x10⁹ nebo nad 12x10⁹/L, popř. více než 10% neutrofilů v krevním obraze (viz obr.)⁴². Čím delší dobu probíhá systémová zánětlivá odpověď, tím větší je pravděpodobnost vzniku orgánového nebo multiorgánového selhání, sepse nebo kombinace obou.

Do oběhu je uvolňováno velké množství aktivovaných cytokinů a chemokinů, ještě dříve než do zaníceného pankreatu vcestují neutrofilů a o to více i poté. Jsou to malé molekuly, které jsou často produkovány zároveň mnoha typy buněk a působí synergicky s dalšími v modulaci zánětlivé odpovědi organismu. V počátcích systémového zánětu provázejícího AP tak i dalších mnoha onemocnění stojí aktivace NF-kappa B(nukleární faktor kappa B). Je to transkripční faktor, který simultánně v mnoha vzdálených tkáních reguluje expresi genů podílejících se na vzniku cytokinů, ale také povrchových adhezních molekul jako ICAM-1, o

nichž již byla řeč výše. Ač jsou mnohé děje na úrovni cytokinů popsány dopodrobna, komplexnost působení orchestru cytokinů jako celku zatím neumíme zcela pochopit. V rámci AP byla identifikována celá řada cytokinů, které se v krvi objevují od počátku rozvoje AP. U jednoho hlodavčího modelu byli první v krvi identifikovány IL-1beta, TNF-alfa⁴³ a jejich hladina korelovala s tíží onemocnění. TNF-alfa působí synergicky s mnoha dalšími cytokiny a také podporuje produkci ICAM-1, jeho produkce byla identifikována také přímo v acinárních buňkách⁴⁴. IL-1 podporuje nekrózu pankreatické tkáně a podporuje produkci dalších prozánětlivých interleukinů např. IL-8. Prozánětlivý IL-6 je produkován mononukleárními, endotelovými buňkami a fibroblasty v odpovědi na stimulaci IL-1beta a TNF-alfa, a byl rovněž identifikován v průběhu rané fáze experimentální AP. Je zajímavý tím, že je snadno v krvi identifikovatelný, byl identifikován jako marker tíže onemocnění a prognózy také u lidí a mohl by tak aspirovat na funkci prognostického markeru⁴⁵. Rovněž byla jeho hladina korelována s postižením plic v rámci systémových komplikací AP⁴⁶. Je to právě IL-6 který je silným induktorem proteinů akutní fáze v játrech-CRP i prokalcitoninu⁴⁷.

Kromě prozánětlivých faktorů se současně indukují také cytokiny mající protizánětlivou funkci a mají za úkol regulovat celkovou zánětlivou odpověď. Patří mezi ně například IL-10, IL-11 a receptor IL-1beta tzv. IL-1ra. Pokud je protizánětlivá odpověď adekvátní, může prozánětlivé stimuly vyvážit a nedojde k postižení vzdálených orgánů, nicméně pokud dojde naopak převaze protizánětlivých faktorů, rozvíjí se kompenzatorní odpověď CARS, která je dávana do souvislosti se zvýšenou pravděpodobností rozvoje septických komplikací⁴⁸.

Orgánové selhání a management sepse je nejnáročnějším úkolem v rámci terapie akutní pankreatitidy, často vyžadující vysoce odbornou péči a spolupráci lékařů z mnoha oborů.

2.5 Třetí fáze-infekční komplikace

Někteří autoři zastávají stanovisko, že k infekci může v průběhu akutní pankreatitidy dojít kdykoliv, nicméně typické projevy infekce a hrozba sepse se typicky vyskytuje v tzv. pozdní fázi onemocnění AP. Vychází to z názoru a klinického pozorování, že těžká forma akutní pankreatitidy probíhá ve dvou fázích a tomu odpovídá i dvouvrcholová křivka mortality. Infekční komplikace, zejména infikované nekrózy jsou patovým bodem ovlivňujícím mortalitu na AP, protože velmi často vedou k rozvoji sepse a v jejím důsledku orgánovému selhání a smrti. V patogenezi vzniku infekce působí více vlivů.

Jednak se jedná o protizánětlivý syndrom CARS, o kterém byla řeč výše, a který se vyvíjí následně po systémové zánětlivé odpovědi již v první fázi onemocnění, negativně ovlivňuje zejména buněčnou imunitu a zvyšuje možnost infikování lokálních pankreatických komplikací. V rámci syndromu CARS se na molekulární úrovni uvažuje zejména o IL-10, IL-11, TNF alfa, o nichž již byla řeč výše. IL-10 je hlavním protizánětlivým cytokinem, který reguluje produkci mnoha zánětlivých cytokinů. Zjistilo se, že vysoké hladiny IL-10 v začátcích onemocnění jsou přesto, anebo právě proto současně dobrým ukazatelem těžké AP a rozvoje orgánového selhání^{49 50}. Současně dokáže IL-10 snížit expresi HLA-DR monocytárními buňkami. HLA-DR je povrchový antigen na monocytech a dalších antigen prezentujících buňkách, a jeho exprese určuje kvalitu buněčné imunity. Zjistilo se, že hladina exprese HLA-DR úzce souvisí s průběhem AP. Jednak hladiny IL-10 a dalších protizánětlivých cytokinů negativně korelují s expresí HLA-DR a také byla nalezena souvislost jeho snížené exprese a rozvoje orgánového selhání u AP, také rozvoj sekundárních infekcí a fatální průběh^{51 52 53}.

Je několik možných cest infekce rozvinutých či rozvíjejících se lokálních komplikací u AP. Jednak přestup krevní cestou ze splachnické cirkulace, dále přestupem lymfatickou cestou z gastrointestinárních lymfatických cest a pak přímá transperitoneální translokace infekce následkem porušení sliznice gastrointestinálního traktu, popřípadě pak také refluxem infikované žluči přes narušený pankreatický vývod^{6 p124-133}. V období rozvíjející se systémové zánětlivé odpovědi je cirkulace splachnicku opomíjena a sliznici gastrointestinálního traktu se nedostává dostatečné oxygenace. Střevní bariéra je komplexní funkční systém sestávající ze slizničního hlenu, jednovrstevnatého slizničního epitelu, endotelu, lymfatického systému, trávicích enzymů, střevní mikroflóry a dostatečné odpovídající motility střeva. Jednovrstevný epitel je současně slabým článkem komplexu, protože je velmi citlivý na jakékoliv změny v prokrvení. Anatomie střevní sliznice nám ukazuje, že v cévním zásobení střevních klků se projevuje protiproud toku krve v síti kapilár v klcích a hlavní arterioly a venuly klků, které jsou uloženy paralelně. Vytváří se tím kyslíkový gradient, který způsobuje, že vrcholky klků mají nejnižší tlak kyslíku a jsou také nejohroženějším místem při hypoxii splachnicku^{54 55}.

V posledních letech se ukazuje, že disturbance v cirkulaci gastrointestinálního traktu a následná zvýšená permeabilita střeva přímo souvisí s rozvojem orgánového selhání a s tíží akutní pankreatitidy jakož i mortalitou⁵⁶. Rovněž bylo zjištěno, že propustnost střeva v průběhu těžké AP se postupně zvyšuje s dosažením maxima na konci prvního týdne od začátku příznaků⁵⁷.

Všechny tyto mechanismy společně s dehydratací a některými rovněž někdy i iatrogenními inzulty, např. snížením motility střeva čistě parenterální nutricí a nespecifickou antibioterapií mohou napomoci rozvoji infekčních komplikací.

Reference:

-
- ¹ Lampel M, Kern H. Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive dosis of a pancreatic secretagogue. *Virchows Arch.* 1977; 373: 97-117.
 - ² Niederau C, Liddle RA, Ferrel LD, Grandell JH. Beneficial effects of cholecystokinin-receptor blockade and inhibition of proteolytic enzyme activity in experimental acute hemorrhagic pancreatitis in mice. Evidence for cholecystokinin as a major actor in the development of pancreatitis. *J Clin Invest.* 1986;78:1056-1063.
 - ³ Owyang C, Logsdon CD. New insights into neurohormonal regulation of pancreatic secretion. *Gastroenterology.* 2004; 127(3): 957-969.
 - ⁴ Lombardi B, Estes LW, Longnecker DS. Acute hemorrhagic pancreatitis (massive necrosis) with fat necrosis induced in mice by DL-ethionine fed with a choline-deficient diet. *Am J Pathol.* 1975;79(3): 465.
 - ⁵ Hegyi P, Rakonczay Z, Sari R, et al. L-arginine-induced experimental pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2004;10:2003–2009.
 - ⁶ Špičák J. *Akutní pankreatitida*. Praha, Czechia: Grada Publishing; 2005.
 - ⁷ Felderbauer P, Miller Ch, Bulut K, et al. Pathophysiology and Treatment of Acute Pancreatitis: New Therapeutic Targets – A Ray of Hope? *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.* 2005;97, 342–350.
 - ⁸ Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 1994; 330(17):1198–210.
 - ⁹ Acosta JM, Ledesma CL. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 1974; 290(9): 484–7.
 - ¹⁰ Opie EL. The relation of cholelithiasis to disease of the pancreas and to fat necrosis. *Am J Med Sci.* 1901; 121:27–43.
 - ¹¹ Arendt T, Nizze H, Mönig H, Kloehn S, Stüber E, Fölsch UR. Biliary pancreatic reflux-induced acute pancreatitis-myth or possibility? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11:329-335.
 - ¹² Lerch MM, Saluja AK, Rünzi M, Dawra R, Saluja M, Steer ML. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. *Gastroenterology.* 1993;104:853-861.

- ¹³ Ohshio G, Saluja A, Steer ML. Effects of short-term pancreatic duct obstruction in rats. *Gastroenterology*. 1991; 100: 196-202.
- ¹⁴ Vonlaufen A, Wilson JS, Apte MV. Molecular mechanisms of pancreatitis: current opinion. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:1339-1348.
- ¹⁵ Johnson R H, Doppman J. Duodenal reflux and the etiology of pancreatitis. *Surgery*. 1967;62(3):462-7.
- ¹⁶ Harvey MH, Cates MC, Reber HA. Possible mechanisms of acute pancreatitis induced by ethanol. *Am JSurg*. 1988;155(1), 49-56.
- ¹⁷ Dib JA, Cooper-Vastola SA, Meirelles RF, et al. Acute effects of ethanol and ethanol plus furosemide on pancreatic capillary blood flow in rats. *Am J Surg*. 1993;166(1):18-23.
- ¹⁸ Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(12): 1427-1430.
- ¹⁹ Rocha FG, Balakrishnan A, Ashley SW, Clancy TE . A historic perspective on the contributions of surgeons to the understanding of acute pancreatitis. *Am J Surg* . 2008; 196:: 442-449.
- ²⁰ Hofbauer B , Saluja AK, Lerch MM et al. Intra-acinar cell activation of trypsinogen during caerulein-induced pancreatitis in rats. *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1998;275(2):G352-G362.
- ²¹ Mansfield C. Pathophysiology of Acute Pancreatitis: Potential Application from Experimental Models and Human Medicine to Dogs. *J Vet Intern Med*. 2012;26:875-887.
- ²² Steer ML, Meldolesi J, Figarella C. Pancreatitis. The role of lysosomes. *Dig Dis Sci*. 1984;29:934-938.
- ²³ Kassell B, Kay J. Zymogens of proteolytic enzymes. *Science*. 1973; 180(90): 1022-7.
- ²⁴ Gudgeon AM, Heath DI, Hurley P, et al. Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Lancet*. 1990; 335(8680):4-8.
- ²⁵ Kruger B, Albrecht E, Lerch MM. The role of intracellular calcium signaling in premature protease activation and the onset of pancreatitis. *Am J Pathol*. 2000;157:43-50.
- ²⁶ Lempinen M. *Trypsin related markers in the severity assessment of acute pancreatitis: A clinical study*. Helsinki, Finland: Helsinki University Central Hospital, Yliopistopaino;2004.
- ²⁷ Pubols MH, Bartelt DC, Greene L J. Trypsin inhibitor from human pancreas and pancreatic juice. *J Biol Chem*. 1974; 249(7): 2235-42.
- ²⁸ Tietz NW. *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 3. vydání, Philadelphia, PA, USA: WB Saunders Company, Philadelphia:1995.
- ²⁹ Lassen A, Ohlsson K. Protease inhibitors in acute human pancreatitis. Correlation between biochemical changes and clinical course. *Scand J Gastroenterol*. 1984; 19(6):779-86.
- ³⁰ Halangk W, Lerch MM, Brandt-Nedelev B, et al.. Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. *J Clin Invest* 2000;106:773-781.
- ³¹ Leung PS, Ip SP. Pancreatic acinar cell: Its role in acute pancreatitis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 38 (2006): 1024-1030.
- ³² Williams DA. The pancreas. In: Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, et al. *Strombeck's Small Animal Gastroenterology*. 3rd ed. Philadelphia, PA, USA: WB Saunders; 1996:381-410.
- ³³ Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2006;93:518-530.
- ³⁴ Foitzik T, Hotz HG, Schmidt J, et al. Effect of microcirculatory perfusion on distribution of trypsinogen activation peptides in acute experimental pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1995;40:2184-2188.
- ³⁵ Klar E, Rattner DW, Compton CC, et al. Adverse effect of therapeutic vasoconstrictors in experimental acute pancreatitis. *Ann Surg*. 1991;214:168-174.
- ³⁶ Keck T, Friebe V, Warshaw AL, et al. Pancreatic proteases in serum induce leukocyte-endothelial adhesion and pancreatic microcirculatory failure. *Pancreatology*. 2005;5:241-250.
- ³⁷ Sun W, Watanabe Y, Wang ZQ. Expression and significance of ICAM-1 and its counter receptors LFA-1 and Mac-1 in experimental acute pancreatitis of rats. *World J Gastroenterol*. 2006;12(31): 5005-5009.
- ³⁸ Frossard JL, Saluja A, Bhaga L, et al The role of intercellular adhesion molecule 1 and neutrophils in acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Gastroenterology*. 1999; 116: 694-701.
- ³⁹ Saluja A, Hofbauer B, Yamaguchi Y, Yamanaka K, Steer M. Induction of apoptosis reduces the severity of caerulein-induced pancreatitis in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;220:875-878.
- ⁴⁰ Bhatia, M. Apoptosis versus necrosis in acute pancreatitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2004; 286(2): G189-G196.
- ⁴¹ Windsor JA, Hammomat H. Metabolic management of severe acute pancreatitis. *World J Surg*. 2000;24:644-672.
- ⁴² Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101:1644-1655.

-
- ⁴³ Norman JG, Fink GW, Denham W, et al. Tissue-specific cytokine production during experimental acute pancreatitis: A probable mechanism for distant organ dysfunction. *Dig Dis Sci.* 1997;42:1783–1788.
- ⁴⁴ Norman J, Fink GW, Franz MG. Acute pancreatitis induces intrapancreatic tumor necrosis factor gene expression. *Arch Surg.* 1995;130:966–970.
- ⁴⁵ Leser HG, Gross V, Scheibenbogen C, et al. Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 1991;101:782–785.
- ⁴⁶ Zhang H, Neuhöfer P, Song L, et al. IL-6 trans-signaling promotes pancreatitis-associated lung injury and lethality. *Journal of Clinical Investigation.* 2013; 123(3): 1019.
- ⁴⁷ Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Letters.* 1989; 242(2): 237–239.
- ⁴⁸ Kylänpää L, Rakonczay Z, O'Reilly DA. The clinical course of acute pancreatitis and the inflammatory mediators that drive it. *International journal of inflammation.* 2012;2012.
- ⁴⁹ Chen CC, Wang SS, Lu RH, Chang FY, Lee SD. Serum interleukin 10 and interleukin 11 in patients with acute pancreatitis. *Gut.* 1999; 45(6):895–899.
- ⁵⁰ Mentula P, Kylänpää ML, Kempainen E, et al. Early prediction of organ failure by combined markers in patients with acute pancreatitis. *British Journal of Surgery.* 2005; 92(1): 68–75.
- ⁵¹ Mentula P, Kylänpää ML, Kempainen E, et al. Decreased HLA (human leucocyte antigen)-DR expression on peripheral blood monocytes predicts the development of organ failure in patients with acute pancreatitis. *Clinical Science.* 2003; 105(4): 409–417.
- ⁵² Kylänpää ML, Takala A, Kempainen E, et al. Cellular markers of systemic inflammation and immune suppression in patients with organ failure due to severe acute pancreatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2001; 36(10):1100–1107.
- ⁵³ Richter A, Nebe T, Wendl K et al. HLA-DR expression in acute pancreatitis. *European Journal of Surgery.* 1999; 165(10): 947–951.
- ⁵⁴ Takala J. Determinants of splanchnic blood flow. *Br J Anaest.* 1996;77:50–59.
- ⁵⁵ Fink M. Gastrointestinal mucosal injury in experimental models of shock, trauma and sepsis. *Crit Care Med.* 1991;19:627–641.
- ⁵⁶ Ammori BJ. Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 2003; 26: 122-129.
- ⁵⁷ Juvonen PO, Tenhunen JJ, Heino AA, et al. Splanchnic tissue perfusion in acute experimental pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 1999; 34:308-314.

3. Průběh akutní pankreatitidy a komplikace

3.1 Klinický průběh akutní pankreatitidy

Akutní pankreatitida má ve většině případů (literatura uvádí až 80%) lehký průběh s minimálním poškozením orgánů, nicméně ve zbývajících 20% se i přes pokroky v diagnostice a terapii jedná o těžký průběh, který je potřeba řešit na jednotkách intenzivní či resuscitační péče a vyžaduje jak nemalé prostředky, tak i péči multidisciplinárního týmu.

V prvních fázích onemocnění je přitom těžké odhadnout, o jaký průběh se bude jednat. Obvykle onemocnění začíná náhlou, prudkou a silnou abdominální bolestí, která se obvykle projevuje v epigastriu, nebo těsně vlevo od pupku. Bolest obvykle také vyzařuje do zad a ze strachu před další bolestí nutí pacienta setrvávat v nezměněné poloze, většinou na pravém boku, která minimalizuje tlak na levé mezogastrium. Někteří pacienti naopak mohou být neklidní a měnit často polohu těla ve snaze najít úlevovou polohu, kterou však nenalézají. Ne zcela konstantním příznakem je úporná nauzea a zvracení, která se může vyskytovat ještě před začátkem, v průběhu, anebo po vzniku bolesti břicha. Bolest je většinou hluboká a stálá, s konstantní intenzitou a přetrvává řadu hodin až dnů. Dalšími běžnými příznaky jsou zvýšená teplota či horečka, zrychlená dechová a tepová frekvence. Dýchací pohyby jsou ale mělké, opět ve snaze nezhoršovat bolesti. Znamka rychle se blížícího šoku z hypovolemie, který nastává obvykle následkem masivního přestupu tekutiny do intersticiálního prostoru již v prvních hodinách, je hypotenze a chladná akra. Pokud bychom se podívali na časovou souvislost s vyvolávající příčinou, nejčastěji alkoholem, je poměrně překvapivé, že první známky rozvíjející se AP nenasedají na přímo na exces, ale s mnohahodinovým zpožděním^{1p120-124}. Co se týče rozvoje příznaků AP po ERCP, uvádí se jako časový interval zvýšené hladiny amylázy od 90 minut po 4 hodiny po provedení ERCP, nicméně přechodná hyperamylazémie bez rozvoje AP je po ERCP poměrně běžným nálezem, k normalizaci by pak mělo dojít do 48 hodin². Léky způsobená AP může mít velmi široký možný časový interval mezi zahájením používání léku a rozvoje AP, jde o několik dnů až několik týdnů³. Co se týče fyzikálního nálezu, může být přítomen ikterus (u obstrukce žlučových cest), při vyšetření hrudníku přikrácený poklep a oslabené dýchání či drobné přízvučné chrůpky jsou již známkou výpotku v pohrudniční dutině. Bolestivý pohmat a oslabená peristaltika jsou

běžným nálezem na břicho. U těžké pankreatitidy mohou být rovněž známky peritoneálního dráždění. U hemoragické AP a zejména, pokud je krvácení rozsáhlejší, mohou se nacházet hematomy ve slabínách, či na břicho kolem pupku (Grey-Turnerovo a Cullenovo znamení). Ty ale nejsou diagnostické pro AP, jelikož jsou jenom známkou krvácení prosakujícího do podkoží, které může mít různý zdroj. Výjimečně mohou vznikat také nekrózy extraabdominálního tuku například na dolních končetinách, projevující se jako menší zatuhlé podkožní zatvrdliny zarudlého zbarvení. Nejtypičtější a nejkonstantnější známka AP, bolest, ovšem může v některých případech i zcela chybět. Stává se to nejčastěji u těžké AP s náhlým rozvojem, jež je provázena rovněž rychlým rozvojem šoku a komatu⁴ ale ne vždy je tomu tak⁵. Sami jsme popsali několik případů AP, u pacientů, kteří byly léčeni pro jiná závažná onemocnění a stavy a rozvinutá AP u nich byla diagnostikována teprve z autopsie⁶.

K podezření na AP nás může dovést také pečlivá anamnéza. Cholecystolitíáza, nebo již prodělaná ataka AP, hyperlipidemie, konkomitantní onemocnění hepatitidou či opakující se AP v rodinné anamnéze mají svůj význam. Rovněž může být výhodné se zeptat na farmakologickou anamnézu a její nedávno proběhlé změny, či nedávno prodělaná onemocnění např. infekční parotitida.

Akutní pankreatitida probíhá ve formě lehkého onemocnění, anebo jako forma těžká, komplikovaná a život ohrožující.

O jejím průběhu jako lehké či těžké formy je většinou rozhodnuto již v prvních hodinách a dnech onemocnění, je velmi vzácné, že by se AP probíhající jako lehká, v průběhu rozvinula do formy těžké⁷. Lehká akutní pankreatitida probíhá většinou jako spontánně se upravující onemocnění jen s minimálními poruchami funkce orgánů. Patologickým korelátem je edém v oblasti pankreatu a nejbližšího okolí. Průběh onemocnění směřuje k poměrně rychlé a úplné úzdavě.

Diagnostickým a zejména významným terapeutickým problémem je těžká akutní pankreatitida. Během prvních hodin a dnů je během rozvoje těžké akutní pankreatitidy typicky přítomen hypovolemický stav jako odraz úniku tělesných tekutin bohatých na bílkoviny do intersticiálního prostoru pankreatu, retroperitonea a dutiny břišní⁸. Hypovolemický stav se klinicky manifestuje hypotenzí, tachypnoí a tachykardií, zmateností a někdy i náhle vzniklým šokem. Tento hypovolemický stav je potom také důležitým faktorem rozvoje orgánového selhání. Společně se systémovou zánětlivou odpovědí působí narušením funkce mnoha orgánů, nejčastěji plic, ledvin, gastrointestinálního traktu, kardiovaskulárního

systému. Již v časně fázi se tvoří také tekutinové kolekce pankreatu a vyvíjejí nekrózy pankreatické a peripankreatické tkáně i vzdálenější nekrózy. Mortalita na těžkou akutní pankreatitidu se pohybuje mezi 10-50%⁹. Dlouholetou otázkou, na kterou je zacíleno velké množství studií, je nalezení hlavních vztahů mezi lokálními a systémovými komplikacemi a mortalitou resp. nalezení hlavních determinant ovlivňujících mortalitu. Několik autorů navrhlo rozsah pankreatické nekrózy jako hlavního determinantu prognózy u těžké AP¹⁰. Jiné naopak tuto souvislost nepotvrdily¹¹. Mnoho autorů v souvislosti s mortalitou na AP poukazuje na její dvouvrcholové rozložení. Zatímco časná mortalita se vyskytuje do 7 dní od začátku příznaků a je dávana do souvislosti s multiorgánovým selháním, pozdní mortalita je opět na orgánové selhání, ale tentokrát v souvislosti se sepsí a abdominálními septickými komplikacemi¹².

3.2 Systémové komplikace

Těžký průběh akutní pankreatitidy je pravidelně spojen s orgánovým nebo multiorgánovým selháním a vyžaduje intenzivní resuscitační péči. Orgánové selhání se zde vyvíjí následkem hyperinflatorního stavu nastartovaného AP a je úzce propojen s intenzitou a trváním SIRS. Orgánové selhání se často vyvíjí raně v průběhu onemocnění, časté bývá narušení funkce orgánových soustav již během příjmu do nemocničního zařízení, popřípadě s náhlým rozvojem krátce po přijetí¹³. Ohodnocení přítomnosti orgánového selhání je zakotveno již v původním Atlantském klasifikačním systému, nicméně bez bližšího rozlišení jeho tíže, načasování, či progresu. Několik studií potvrdilo, že orgánové či multiorgánové selhání, které se vyvíjí v průběhu prvních hodin až dnů po začátku příznaků spojených s rozvojem AP, má i přes adekvátní intenzivní péči horší prognózu a vyšší úmrtnost^{14,15}. Rovněž se ukazuje, že stavy, kde je narušena funkce více orgánů, mají vyšší úmrtnost v porovnání s AP, kde dojde k selhání pouze jednoho orgánu¹⁶. Intenzita a tíže orgánového selhání může být určena, anebo průběžně monitorována pomocí skórovacích systémů používaných na jednotkách intenzivní péče. Některé z nich byli ve studiích modifikovány, aby lépe odpovídali orgánovému poškození majícího nejdůležitější vliv u AP. Sem spadá skóre SOFA¹⁷, modifikované Marshallovo skóre¹⁸, anebo MOFs¹⁹(viz příl.4,5). Většina z nich zahrnuje v evaluaci pouze kardiovaskulární, respirační a ledvinnou funkci, nicméně posouzení krevních destiček a vědomí v Glasgowské škále komatu může mít přídatnou hodnotu v posouzení celkového stavu a prognózy. Stále více se ukazuje také význam délky trvání orgánového selhání a jeho

progrese či zlepšení vzhledem k celkové prognóze²⁰, také proto došlo k začlenění tohoto faktoru do nových klasifikací^{21, 22}. Orgánové selhání, které trvá déle, než 48 hodin, se označuje perzistentní orgánové selhání. Studie Butera et al. ukázala, že časné orgánové selhání, bylo často přechodným jevem, zatímco perzistentní a progresivně se zhoršující orgánové selhání způsobilo letální průběh u více než poloviny pacientů¹⁹.

3.2.1 Respirační selhání

Většina pacientů s těžkým průběhem AP trpí určitým stupněm hypoxie. Hypoxie definovaná poklesem arteriální saturace (SpO₂ méně než 8kPa či 60mm Hg) se vyvíjí často ještě dříve, než jsou zjevné jakékoliv patologické nálezy na snímku hrudníku či jiných zobrazovacích metodách¹². Respirační selhání je pravidelně součástí rozvinutého multiorgánového selhání a je to právě respirace, která nejčastěji selhává u pacientů, kteří mají selhání pouze jedné orgánové soustavy¹². Postupně se může rozvinout atelektáza či jednostranný nebo oboustranný pleurální výpotek na zobrazovacích metodách, ovšem zvláštní diagnostickou jednotkou spojenou s AP je ARDS. Skupina Polyzogopoulou et al. ve své studii ukázala, že časná hypoxie je spojena s vysokým rizikem rozvoje ARDS, zatímco pacienti s mírnějšími plicními komplikacemi jako pleurálními výpotky či atelektázou naopak neměli v rané fázi hypoxii²³. ARDS je významným problémem s úmrtností dosahující až 40%²⁴. Je rovněž výrazem významného zánětlivého stavu organismu a vyvíjí se u jedné třetiny pacientů postižených těžkým průběhem AP²⁵. Neměl by být směřován, anebo zaměněn s plicními změnami vyplývajícími ze srdečního městnání, protože jeho patogeneze je odlišná a vyžaduje zcela jiný přístup. Rozvoj ARDS je složitý proces, na kterém se spolupodílí aktivovaná fosfolipáza A₂, monocyty a polymorfonukleáry z cirkulace, difusní postižení alveolů, narušená mikrocirkulace a proliferace fibroblastů²³.

3.2.2 Kardiovaskulární selhání

Hemodynamická dysfunkce provází AP, jak v jejích lehčích, tak i těžkých formách. Projevuje se nejnápadněji hypotenzí a zvýšenou srdeční frekvencí a pak také hemokoncentrací (zvýšený hematokrit). Je obrazem sníženého preloadu a ztráty tekutiny bohaté na proteiny do mezibuněčného prostoru. Změny v propustnosti kapilár v průběhu zánětu mají za následek mohutnou ztrátu tělesných tekutin do třetího prostoru. Velké množství plasmy se ztrácí

následkem exsudace v oblasti zánětu a do peritoneální a také pleurální dutiny při rychlém rozvoji tekutinových kolekcí, ascitu a pleurálního výpotku. Množství studií opět poukazuje v této souvislosti na hematokrit jako marker hemokoncentrace ve spojitosti s raným určením prognózy a na možnost ovlivnění rozvoje a průběhu onemocnění pomocí agresivní volumoterapie. V této fázi je potřeba odlišit, nakolik je stav způsoben srdečním selháním, které je v průběhu AP samozřejmě rovněž možné a vykazuje podobné příznaky. Terapeutické strategie obou jednotek jsou však výrazně odlišné, proto je časné rozlišení například pomocí EKG či stanovení ejekční frakce důležité. Rozvoj srdečního selhání, či jeho zhoršení během probíhající AP, hrozí zejména u lidí starších, s již diagnostikovaným onemocněním kardiovaskulárního systému²⁶. Dle dřívějších pozorování byly hlavní příčinou úmrtí na AP právě oběhové selhání a šok²⁷. A protože se projevuje často i několik dní před fatálním zakončením onemocnění, opět je jeho výskyt spojován s výrazně nepříznivou prognózou²⁸.

3.2.3 Renální selhání

Renální selhání je další závažnou systémovou komplikací těžké AP. Vyvíjí se u asi 14-43% podílu pacientů s těžkým průběhem akutní pankreatitidy a opět se vyznačuje vysokou letalitou²⁹. Dvě studie nezávisle potvrdily až 10 krát zvýšenou úmrtnost u pacientů s těžkou AP a renálním selháním oproti pacientům pouze s těžkou AP, ale bez renálního selhání^{30,31}. Zvýšenou incidenci akutního renálního selhání během AP a její výraznější mortalitu potvrdila také populační taiwanská studie³². Renální selhání se u AP diagnostikuje podle hladiny sérového kreatininu nad 240 μmol/l, přestože sérový kreatinin není nejrychlejším a nejspecifičtějším markerem akutního renálního selhání³³. V patogenezi akutního renálního selhání v průběhu AP se podílí zvýšený intraabdominální tlak. Ten je důsledkem mohutné sekvestrace tekutin do oblasti peritoneální dutiny, náhlého vzniku ascitu, hypovolemie, snížené utilizace kyslíku během AP a narušené mikrocirkulace v splachnické oblasti a okolí. Pokročilá tvorba edému v peritoneální dutině, stejně tak jako masivní doplnění volumu v průběhu časné terapie AP se může podílet na dostatečném zvýšení intraabdominálního tlaku až vzniku břišního kompartment systému. Ideálním opatřením by bylo přímé, anebo nepřímé měření vnitrobřišního tlaku u všech pacientů s těžkým průběhem AP neboť jeho značné navýšení je indikací k rychlé intervenci³².

3.2.4 Další biochemické a koagulační poruchy

Změny v biochemických parametrech a vnitřním prostředí provázejí AP od jejího počátku. Tyto disturbance jsou spojeny zejména s těžšími formami AP, což reflektují i tradičně používaná skóre k identifikaci tíže AP, například Glasgowské skóre či Ransonova kritéria. Typické změny zahrnují sníženou hladinu kalcia $< 2\text{mmol/l}$ ($< 8\text{mg/dl}$) a hyperglykémii. Podle tradiční teorie je nízká hladina kalcia způsobena navázáním Ca^{2+} na mastné kyseliny v oblasti vznikajících nekróz. Je možné, že určitá část sérového kalcia se váže rovněž na mastné kyseliny v oběhu, které zde zvyšují svou hladinu následkem cirkulujících lipáz a fosfolipáz. Hyperglykémie je v průběhu AP běžná. Jejím patofyziologickým podkladem je zvýšená až desetinásobná hladina glukagonu a tím relativní hypoinzulinémie³⁴. Hyperglykémie v průběhu AP ale málokdy vyžaduje insulinovou terapii.

Koagulační poruchy byly u AP zjištěny na mikroskopické úrovni mikrotrombů v kapilárách zánětem nejvíce postižených oblastí. Dochází rovněž ke změnám v hladinách krevních destiček i koagulačních faktorů, v horších případech těžké AP může rovněž dojít k rozvoji DIC.

3.3 Lokální komplikace

Nová revidovaná Atlantská klasifikace s sebou přinesla také nový náhled a dělení lokálních komplikací AP, které definovala podle nálezů a jejich prezentace na kontrastním CT břicha²².

Lokální komplikace provázející AP se tak dělí podle obsahu na čistě tekutinové a ty, které obsahují větší či menší podíl solidního obsahu. Rovněž se rozlišují kolekce akutní, to je ty, které nemají ohraničenou jasně definovanou stěnu a kolekce ohraničené zánětlivou granulační a fibrotickou stěnou. Termín pankreatický absces, který byl v dřívější klasifikaci definován přítomností značného množství hnisu, ale bez přítomnosti nekrotických hmot, byl v nové klasifikaci opuštěn a neměl by být dále používán.

Vzhledem k tomu, že lokální komplikace jsou v revidované atlantké klasifikaci popsány podle nálezů na kontrastním CT, existuje jisté riziko podhodnocení solidní složky tekutinových kolekcí³⁵ a je doporučeno provádět kontrastní CT teprve po uplynutí doby, kdy jsou nekrotická ložiska pankreatu již zřejmá (3-4dny od začátku příznaků), popřípadě doplnění dalších zobrazovacích vyšetření za účelem prokázat možný podíl nekrotických hmot v oblasti kolekcí (MRI, endosonografie)²².

3.3.1 Tekutinové kolekce

Mezi akutní kolekce s čistě tekutinovým obsahem patří APFC (akutní pankreatické tekutinové kolekce). Toto označení patří tekutinovým kolekcím vyvíjejícím se v okolí pankreatu jako následek edematózní intersticiální pankreatitidy bez nekrotéz pankreatické či peripankreatické tkáně. Toto označení je používáno pouze pro čistě tekutinové kolekce bez viditelné ohraničující stěny v prvních čtyřech týdnech od začátku onemocnění AP. Mají homogenní obsah a může jich u jednoho pacienta vzniknout několik najednou. Mohou se infikovat, ale většina z nich zůstává sterilní a postupně spontánně mizí³⁶. Jedna nedávná korejská studie ukázala vyšší riziko vzniku tekutinových kolekcí u mladších pacientů s alkoholickou AP, většina tekutinových kolekcí spontánně resorbovala, anebo alespoň zmenšila svůj průměr v pozorovaném období³⁷. Rovněž v multicentrické studii Lankisch et al. poukázali na spojitost rozvoje tekutinových kolekcí a pseudocyst u alkoholické AP, opět došlo ke spontánní regresi u většiny případů, zejména těch, které nedosahovaly přes 4cm v průměru³⁸. Tato studie ovšem ale také určila větší podíl vzniku tekutinových kolekcí u nekrotizující AP, což neodpovídá definicím revidované atlantské klasifikace a je pravděpodobné, že jsou zde smíšeny výsledky čistě tekutinových kolekcí a postnekrotických s obsahem nekrotických hmot.

Pokud se tekutinové kolekce neresorbují v období rekonvalescence, na jejich místě se po 4 týdnech od počátku onemocnění nachází tekutinové kolekce, které jsou ohraničeny zánětlivou stěnou, ty jsou označovány jako pseudocysty. Má se za to, že velká část pseudocyst vzniká jako následek ruptury pankreatického ductu během AP. Jejich obsah se pak vyznačuje vysokým množstvím pankreatických amyláz. Pseudocysta v podání revidované Atlantské klasifikace může vzniknout v terénu edematózní intersticiální tak i nekrotizující pankreatitidy, stejně jako APFC však neobsahuje solidní materiál.

3.3.2 Lokální komplikace solidní nebo semisolidní

Lokální komplikace s obsahem solidního materiálu vznikají zejména v terénu akutní nekrotizující pankreatitidy. Revidovaná atlantská klasifikace přitom rozlišuje akutní nekrotickou kolekci a tzv. walled-off nekrotózu. Akutní nekrotická kolekce v sobě zahrnuje nekrotické hmoty pankreatu a/nebo peripankreatických hmot a také variabilní množství

tekutého materiálu. Proto je zejména v období prvního týdne od začátku AP někdy těžké odlišit akutní nekrotickou kolekci od APFC a někdy je k potvrzení nekrotického obsahu nutné použít alternativní zobrazovací metody.

Walled-off nekróza je nekrotická kolekce pankreatu a/nebo peripankreatické tkáně, která má kolem sebe jasně radiologicky vyznačenou zánětlivou stěnu z reaktivní tkáně. Takováto komplikace se vyvíjí v terénu nekrotizující akutní pankreatitidy 4 týdny a později po začátku onemocnění. Jak akutní nekrotická kolekce, tak walled-off nekróza a pseudocysta mohou ústít z narušeného pankreatického nebo vedlejších pankreatických vývodů, což není nutné odlišit k definici typu komplikace, nicméně je to vhodné vzhledem k plánování terapeutického algoritmu.

3.3.3 Infekce pankreatické tkáně

Všechny popsané lokální komplikace se mohou v průběhu onemocnění AP infikovat anebo zůstat sterilní. Jak již bylo řečeno výše, infekce pochází v naprosté většině případů z gastrointestinálního traktu. K infekci pankreatické tkáně dochází zhruba v jedné třetině případů s těžkým průběhem AP³⁹. Závažnost infekce v průběhu AP je demonstrována řadou studií, které prokazují výrazný vliv na mortalitu u pacientů. Jednou z největších je studie na více než 700 pacientech skupiny Besselink et al., kde pacienti s prokázanou infikovanou nekrózou měli mortalitu až 30%⁴⁰. Infekce jako závažná komplikace průběhu AP je indikací k invazivnější terapeutické strategii. Diagnostika infekce lokální komplikace, v naprosté většině případů infikované nekrózy, je buď radiologická - bubliny plynu nacházející se v peripankreatické oblasti, anebo je provedena pomocí FNA (fine needle aspiration) nekrotického materiálu. Bylo již publikováno několik studií, kde bylo možné infikovanou nekrózu poměrně úspěšně identifikovat i pomocí neinvazivních ukazatelů⁴¹ a FNA není nevyhnutelná zejména, pokud je v terapii zvažována transabdominální punkce⁴². Kromě pankreatických infekcí hrozí pacientům hospitalizovaným s AP také extrapancreatická infekce, často nozokomiální, čemuž tito pacienti z mnoha důvodů predisponují. Populační studie skupiny Wu et al. prokázala více než dvojnásobnou mortalitu i morbiditu u pacientů s AP, kteří v průběhu prodělali nozokomiální infekci⁴³. Ze stěrů a kulturačních vyšetření jsou u infekčních komplikací nejčastěji identifikovány Gram negativní kmeny pocházející z gastrointestinálního traktu, nejčastěji E.coli, následovány Enterokokem a Klebsiellou⁴⁴. V posledních letech se ale stále častěji stává, že jsou ve stěrech nalezeny multirezistentní

bakteriální kmeny, anebo fungální infekce, což by mohlo být výrazem nesprávného používání antibioterapie v nemocničním prostředí^{45, 46, 47}. Fungální infekce se ukázaly v mnoha studiích propojené s těžším průběhem AP. Pacienti s abdominální fungální infekcí měli vyšší podíl orgánového selhání⁴⁸, delší hospitalizace a intenzivní péče^{45, 49}, nutnost vyššího počtu chirurgických zákroků⁴⁷, než pacienti s pouze bakteriální abdominální infekcí. Co se týče úmrtnosti, studie dávají různé výsledky^{47, 48, 50, 51}, nicméně studie, které vyšší úmrtnost u fungálních infekcí nezaznamenali, vykazovaly rovněž větší spotřebu antifungálních látek u pacientů.

3.3.4 Trombóza vena splenica a vena portae a slezinné afekce

Jedná se o poměrně častý nález a nechává za sebou často prehepatální portální hypertenzi, která je v případě v.splenica pouze částečná, komplikace typu jícnových varixů však po pordělání AP nebyly popsány. Skupina Gonzelez et al. našla souvislost trombózy v.splenica či jiných vén splachnické oblasti v souvislosti pouze s těžkou AP, častou korelací s pankreatickými kolekcemi a nekrózami a u jedné třetiny pozorovaných došlo ke spontánní rekanalizaci vény bez ohledu na antikoagulační terapii⁵².

Často asymptomatické, ale potencionálně velmi nebezpečné mohou být afekce sleziny akutní pankreatitidou. Jedná se většinou o nitroslezinnou tekutinovou kolekci, pseudocystu, rupturu sleziny, vaskulární poranění, infarzaci nebo hemoragii. Afekce bývají detekované pomocí kontrastního CT vyšetření a ač statisticky většina z nich spontánně resorbuje, terapie by se měla řídit převážně klinickým stavem pacienta^{53, 54}.

3.4 Dlouhodobé následky AP

Akutní pankreatitida je klasicky nahlížena jako nemoc s možným úplným vyléčením bez trvalých následků a byla takto definována na sympoziích v Marseille i Cambridge⁵⁵. I další autoři uvádějí, že i těžká AP je onemocněním reverzibilní a pokud pacient ataku přežije, má velkou šanci navrácení do plnohodnotného a kvalitního života (uspokojivé QoL)⁵⁶. Jaký je ale vztah mezi akutní pankreatitidou a možným rozvojem chronické pankreatitidy je zejména u alkoholické AP stále diskutovaným tématem. Rovněž názory na možné dlouhodobé či trvalé narušení funkce endokrinní či exokrinní funkce pankreatu se liší a dosud publikované studie obsahují protirečící si výsledky^{57, 58, 59}. Jedna relativně nedávná studie potvrdila jak

endokrinní, tak i exokrinní poruchy funkce pankreatu u pacientů i po dlouhém období od počátku AP⁶⁰. Možnou evolucí endokrinní dysfunkce se zabývala skupina Maleck-Panas et al. z Polska, která zkoumala 82 pacientů po prodělání ataky AP bez známek chronické akutní pankreatitidy. Oproti zdravým kontrolám byla nalezena nedostatečná hladina inzulínu nalačno a po zátěži, ale celková incidence poruch glukózové tolerance a diabetu se nelišila od běžné populace. Narušení endokrinní funkce pankreatu a rozvoj diabetu byl ale signifikantně vyšší u pacientů s prodělanou těžkou atakou AP a alkoholickou etiologií AP⁶¹. Také starší studie skupiny Ibars et al., která sledovala endokrinní funkci pankreatu u pacientů po prodělané biliární AP našla do 6 měsíců po atace AP zlepšení se sníženým počtem výskytu diabetu ve skupině. Současně sledovala exokrinní funkce pankreatu, ty měly vesměs normální výsledky⁶².

Reference:

¹ Špičák J. *Akutní pankreatitida*. Praha, Czechia: Grada Publishing; 2005.

² Tulassay Z, Papp I, Koranyi I, et al. Hormonal and biochemical changes following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Acta Gastroenterol Belg.* 1981;44(5):38-543.

³ Douros A, E. Bronder, F. Andersohn, A. Klimpel, M. Thomae, et al. Drug-induced acute pancreatitis: Results from the Berlin hospital case-control surveillance study of 102 cases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38: 825–834.

⁴ Iriuda Y, Takeda Y, Kitsunai H, et al. A Case of Steroid-Induced Diabetes Mellitus Associated with Diabetic Ketoacidosis, Painless Acute Pancreatitis, Abdominal Aortic Thrombosis, and Renal Infarction. *Journal of the Japan Diabetes Society.* 2010;53(9):686-690.

⁵ Lankisch PG, Mahlke R, Graf D, et al. Painless acute pancreatitis mimicking pancreatic carcinoma. *Pancreas.* 1995; 10 (4):413-4.

⁶ Floreánová K, Dítě P, Kianička B, Dovrtělová L, Přecechtělová M. Akutní pankreatitida – Validizace nové klasifikace na souboru 159 nemocných a prognostické faktory. *Vnitřní lékařství.* 2014; - přijato do tisku.

⁷ Dítě P, Novotný I, Jelšiková M, Floreánová K, Trna J. Klasifikace akutní pankreatitidy. *Gastroenterol. prax.* 2012;11(2):82-84 .

⁸ Eckerwall G, Olin H, Andersson B, Andersson R. Fluid resuscitation and nutritional support during severe acute pancreatitis in the past: what have we learned and how can we do better? *Clin Nutr* 2006;25: 497-504.

⁹ Greer SE, Burchard KW. Acute pancreatitis and critical illness: a pancreatic tale of hypoperfusion and inflammation. *Chest.* 2009;136:1413–9.

-
- ¹⁰ Inseman R, Rau B, Beger HG, et al. Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*. 1999; 86: 1020-1024.
- ¹¹ Tenner S, Sica G, Hughes M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology*. 1997; 113: 899-903.
- ¹² McKay, C J Buter. A Natural History of Organ Failure in Acute Pancreatitis. *Pancreatology*. 2003; 3:111-114.
- ¹³ Isenmann R, Rau B, Beger HG. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. *Pancreas*. 2001;22:274-278.
- ¹⁴ Tao HQ, Zhang JX, Zou SC. Clinical characteristics and management of patients with early acute severe pancreatitis: experience from a medical center in China. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 919-921.
- ¹⁵ Prim IP, Prous JF, Borobia FG, Marti RJ, Felip JF, Mas EJ (2004). Early onset of organ failure is the best predictor of mortality in acute pancreatitis. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. 2006;96(10):705-713.
- ¹⁶ Zhu AJ, Shi JS, Sun XJ. Organ failure associated with severe acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2003;9(11):2570-2573.
- ¹⁷ Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
- ¹⁸ Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995;23:1638-52.
- ¹⁹ Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2002; 89: 298-302.
- ²⁰ Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004;53:1340-4.
- ²¹ Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg*. 2012; 256: 875-880.
- ²² Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62:102-11.
- ²³ Polyzogopoulou E, Bikas CH, Danikas D, et al. Baseline Hypoxemia as a Prognostic Marker for Pulmonary Complications and Outcome in Patients with Acute Pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2004;49(1): 150-154.
- ²⁴ Zhou MT, Chen CH, Chen BC, Zhang OY, Andersson R. Acute lung injury and ARDS in acute pancreatitis: Mechanisms and potential intervention. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(17): 2094-2099.
- ²⁵ De Campos T, Deree J, Coimbra R. From acute pancreatitis to end-organ injury: mechanisms of acute lung injury. *Surg Infect (Larchmt)*. 2007; 8:107-120.
- ²⁶ Greer SE, Burchard KW. Acute Pancreatitis and Critical Illness. A Pancreatic Tale of Hypoperfusion and Inflammation. *Chest*. 2009;136(5):1413-1419.
- ²⁷ Cogbill CL, Song KT. Acute Pancreatitis. *Arch Surg*. 1970;100:673-676.
- ²⁸ Isenmann R, Mayer J, Rau B. Hemodynamic pattern of acute pancreatitis. In: Beger HG, Warshaw AL, Buchler MW, et al. *The Pancreas*. Oxford, Great Britain: Blackwell Science; 1998: 399-403.
- ²⁹ Pupelis G. Renal failure in acute pancreatitis. Timing of dialysis and surgery. *Przegl Lek*. 2000; 57 (5):29-31.
- ³⁰ Kes P, Vucicević Z, Ratković-Gusić I, Fotivec A. Acute renal failure complicating severe acute pancreatitis. *Ren Fail* 1996;18(4):621-8.
- ³¹ Herrera Gutiérrez ME, Seller Pérez G, de La Rubia De Gracia C, Chaparro Sánchez MJ, Nacle López B. Acute renal failure profile and prognostic value in severe acute pancreatitis. *Med Clin*. 2000;115:721-5.
- ³² Hung YL, Jiun I L, Yi CL, Po CL, Shih CC, Gau JT. Acute renal failure in severe pancreatitis: A population-based study *Journal of Medical Sciences*. 2011;116:155-159.
- ³³ Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury following acute pancreatitis: A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2013; 157(2):105-113.
- ³⁴ Donowitz M, Hendler R, Spiro HM, Binder HJ, Felig P. Glucagon Secretion in Acute and Chronic Pancreatitis. *Ann Intern Med*. 1975; 83(6):778-781.
- ³⁵ Lerch MM. Classifying an unpredictable disease: the revised Atlanta classification of acute pancreatitis. *Gut* 2013;62:2-3.
- ³⁶ Lenhart DK, Balthazar EJ. MDCT of acute mild (necrotizing pancreatitis): abdominal complications and fate of fluid collections. *Am J Roentgenol*. 2008;190:643-9.
- ³⁷ Mei LC, Kook HK, Ho GK. Incidence, Risk Factors and Clinical Course of Pancreatic Fluid Collections in Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2014;59:1055-1062.

-
- ³⁸ Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB, et al. Pancreatic pseudocysts: Prognostic factors for their development and their spontaneous resolution in the setting of acute pancreatitis *Pancreatology*.2012;12:85-90.
- ³⁹ Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 2379-400.
- ⁴⁰ Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2009;96:267–73.
- ⁴¹ Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Value of routine clinical tests in predicting the development of infected pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2007; 42: 1256-1264.
- ⁴² van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis (PANTER trial). *N Engl J Med*. 2010;362:1491–502.
- ⁴³ Wu BU, Johannes RS, Kurtz S. The Impact of Hospital-Acquired Infection on Outcome in Acute Pancreatitis.*Gastroenterology*. 2008; 135(3): 816–820.
- ⁴⁴ Beger HG,Rau B, Mayer J, Pralle U. Natural course of acute pancreatitis *World Journal of Surgery*. 1997;21(2): 130-135.
- ⁴⁵ Isenmann R, Schwarz M, Rau B, Trautmann M, Schober W, Beger HG. Characteristics of infection with *Candida* species in patients with necrotizing pancreatitis. *World J. Surg*. 2002; 26:372–6.
- ⁴⁶ Büchler MW, Gloor B, Müller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W.Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann. Surg*. 2000; 232: 619–26.
- ⁴⁷ Jung B, Carr J, Chanques G, Cisse M, Perrigault F, Savey A .[Épidémiologie, pronostic et complications infectieuses nosocomiales des pancréatites aigües graves en réanimation : étude prospective multicentrique à partir de la base de données CClin Sud-Est].Severe and acute pancreatitis admitted in intensive care: A prospective epidemiological multiple centre study using CClin network database. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2011; 30:105–112.
- ⁴⁸ Vege SS, Gardner TB, Chari ST *et al*. Outcomes of intra-abdominal fungal vs bacterial infections in severe acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol*. 2009; 104: 2065–70.
- ⁴⁹ Grewe M, Tsiotos GG, de-Leon EL, Sarr MG. Fungal infection in acute necrotizing pancreatitis. *J. Am. Coll. Surg*. 1999; 188: 408–14.
- ⁵⁰ Connor S, Alexakis N, Neal T et al. Fungal infection but not type of bacterial infection is associated with a high mortality in primary and secondary infected pancreatic necrosis. *Dig. Surg*. 2004; 21: 297–304.
- ⁵¹ Gloor B, Muller CA, Worni M et al. Pancreatic infection in severe pancreatitis: the role of fungus and multiresistant organisms. *Arch. Surg*. 2001; 136: 592–6.
- ⁵² Gonzelez HJ, Samir J, Sahay S, Samadi B, Davidson BR, Rahman SH. Splanchnic vein thrombosis in severe acute pancreatitis: a 2-year, single-institution experience *.Journal of Gastroenterology and Hepatology* . 2011;26: 952–959.
- ⁵³ Rypens F, Deviere J, Zalzman M,et al. Splenic parenchymal complications of pancreatitis: CT findings and natural history. *J Comput Assist Tomogr*.1997; 21:89–93.
- ⁵⁴ Fishman EK, Soyer P, Bliss DF, Bluemke DA, Devine N .Splenic involvement in pancreatitis: spectrum of CT findings. *Am J Roentgenol* . 1995;164:631–635.
- ⁵⁵ Banks PA, Bradley EL III, Dreiling DA, et al. Classification of pancreatitis: Cambridge and Marseille. *Gastroenterology*. 1985; 89: 928–930.
- ⁵⁶ Doepel M, Eriksson J, Halme L, Kumpulainen T, Hockerstedt K. Good long-term results in patients surviving severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1993; 80:1583–1586.
- ⁵⁷ Bozkurt T, Maroske D, Adler G. Exocrine pancreatic function after recovery from necrotizing pancreatitis. *Hepato-gastroenterology*. 1993;40(1):60.
- ⁵⁸ Angelini G, Caballini G, Pederzoli P. Long-term outcome of acute pancreatitis: a prospective study with 118 patients. *Digestion* 1993;54: 143–147.
- ⁵⁹ Domínguez-Muñoz JE. Evolución de la función pancreática en la pancreatitis aguda. In: Chantar, C, Rodés, J.*Actualidades en Gastroenterología y Hepatología*. Barcelona, Spain: J.R. Prous Editores;1993:45–53.
- ⁶⁰ Symersky T, van Hoorn B, Masclee AA. The outcome of a long-term follow-up of pancreatic function after recovery from acute pancreatitis. *Jop*. 2006; 7(5): 447-53.
- ⁶¹ Malecka-Panas E, Gasiorowska A, Kropiwnicka A, Zlobinska A, Drzewoski J. Endocrine pancreatic function in patients after acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterology*.2002;49(48):1707-1712.
- ⁶² Ibars EP, Sánchez de Rojas EA, Quereda LA. Pancreatic Function after Acute Biliary Pancreatitis: Does It Change? *World J. Surg*. 2002;26: 479–486.

4. Diagnostika a terapie

4.1 Diagnostika akutní pankreatitidy

Diagnostika akutní pankreatitidy rovněž prodělala jistý vývoj. Dnes se diagnóza stanovuje nejčastěji jako kombinace klinického podezření a laboratorních testů s případným potvrzením diagnózy pomocí zobrazovacích metod. Tento postup je v souladu s revidovanou atlantskou klasifikací.

4.1.1 Klinická diagnóza

K podezření na AP dochází většinou v kontextu náhle se objevené stálé a prudké bolesti břicha, popř. doprovázené zvracením. Jak již bylo sděleno výše, může ji doprovázet žloutenka a při hemoragické pankreatidě také známky podkožní hemoragie v oblasti beder (Turner-Grayovo znamení), anebo šířící se z retroperitonea do oblasti kolem pupku díky ligamentum falciforme (Cullenovo znamení)¹. V této souvislosti je potřeba zmínit několik prací, které potvrzují fakt, že stále velké množství případů AP zůstává nediodagnostikováno, anebo je nesprávně diagnostikováno a diagnóza AP je stanovena teprve z pitevního nálezu^{2,3,4,5}. Z větší části se zde jistě jedná o případy náhlé ataky těžké AP s poruchou či ztrátou vědomí v krátkém časovém intervalu, nicméně přítomnost abdominálních bolestí se ve studiích udává kolem 8-13% i u pacientů s diagnózou AP stanovenou posmrtně. Bezbolestné ataky akutní pankreatitidy byly rovněž popsány⁶.

4.1.2 Laboratorní testy

Existuje více typů laboratorních testů v diagnostice AP. Nejvíce používaná je ale amyláza a lipáza. Měření amylázy bylo zavedeno již v roce 1929⁷, stalo se revolucí v diagnostice AP a dodnes je často hlavním stavebním kamenem diagnózy. Amyláza je tvořena kromě acinárních buněk také ve slinných žlázách, slzných a potních žlázách, ve vejcovodu a potom při některých patologických procesech včetně nádorů, není tedy ani orgánově specifická. Nejčastějšími dalšími diagnózami, u kterých může být zvýšena slinná amyláza jsou: trauma,

infekce anebo obstrukce ve slinných žlázách, dále stavy po podráždění slinných žláz zvracením (bulimie, stavy po duodenogastroskopii, někdy alkoholická intoxikace), diabetická laktátová acidóza, nádory ovaria a prostaty, plic, pneumonie a tuberkulóza. Rovněž ani pankreatická isoamyláza není čistě specifická pro AP. Může se vyskytovat rovněž u ischemii mezenteriálního řečiště, u perforace žaludečního vředu a u několika dalších afekcí pankreatu včetně karcinomu pankreatu, pankreatické obstrukce (chronická pankreatitida), stavů po ERCP a traumatu. Smíšená elevace amylázy pankreatické i slinné se vyskytuje u renální insuficience, popálenin a pooperačních stavů^{8 p155-176}. Pro diagnostickou hodnotu vyšetření amylázy v krevním séru nemá ani tak význam její přítomnost, jako její hodnota. Pankreatická amyláza zvýšená 3 krát nad horní referenční mez vzácně provází jiná onemocnění, proto byla tato hodnota stanovena jako závazná v diagnostice AP⁹.

Amyláza se dostává do oběhu v rozmezí 2 až 12 hodin po začátku AP a přetrvává v něm od 3 do 5 dnů¹⁰. Z tohoto důvodu je možné diagnózu AP pomocí stanovení amylázy minout, pokud příznaky v době vyšetření přetrvávají delší dobu. Je tedy důležité elevované hodnoty pankreatických enzymů posuzovat nejenom s ohledem celkové hodnoty, ale i časového odstupu od počátku příznaků¹¹. Další z pankreatických enzymů běžně dostupných k laboratornímu vyšetření je pankreatická lipáza. Lipáza není všeobecně specifičtější než amyláza pro stanovení AP a může se objevovat u různých intraabdominálních onemocnění, nicméně její hladiny přetrvávají v séru delší dobu, zvýšené hladiny lze pozorovat 8 až 14 dní po začátku AP¹². I z tohoto důvodu je pankreatická lipáza doporučována k vyšetření zejména v případech kdy došlo k časovému zpoždění od prvních příznaků v čase diagnózy¹³. Z dalších metod s potenciálním použitím a různou specificitou a senzitivitou patří Trypsinogen-2 v séru a v moči, fosfolipáza A2, prokarboxypeptidáza B a sérová elastáza, nevykazují však nad amylázou a lipázou velké výhody a problémem je často vyšší cena vyšetření, a proto nejsou velmi rozšířeny.

Laboratorní vyšetření se mimo jiné uplatňuje také v určení etiologie AP, které je podstatné pro další terapeutickou rozvahu při řešení AP. Několik studií potvrdilo význam jaterních transamináz a bilirubinu v určení biliární etiologie oproti alkoholické a jiné, jež správností mnohdy převyšovalo transabdominální sonografii^{14, 15, 16}.

4.1.3 Zobrazovací metody

Zobrazovacích metod používáme k potvrzení diagnózy při podezření na AP, zejména pokud chybí laboratorní potvrzení (negativizace amyláz) popřípadě chybí typické klinické příznaky či je klinickou diagnózu nelze spolehlivě odebrat (bezvědomí apod.).

4.1.3.1 Ultrazvukové vyšetření

Transabdominální ultrazvukové vyšetření není vhodné k rané detekci akutní pankreatitidy, vzhledem k častému nahromadění plynu ve střevech v akutní fázi, může ale být s úspěchem použit k pozorování vývoje AP a lokálních komplikací včetně trombózy cév splachniku. Rovněž jeho jedinečná schopnost zobrazení žlučníku a žlučového systému se využívá k rozlišení litiázy v akutní fázi a tedy pomáhá rozlišení biliární etiologie a tím i pacienty s možnou indikací k ERCP. Nicméně i zde má své limitace zejména u pacientů s vyšším BMI a falešně negativní výsledky jsou uváděny až ve 20-40%¹⁷. Transabdominální a popřípadě endoskopické sonografické vyšetření je novou revidovanou klasifikací doporučeno k rozlišení čistě tekutinových a semisolidních lokálních komplikací. Výhodou je jednoduchost a neinvazivita vyšetření.

Poměrně nedávno publikovaná studie porovnávající kontrastní CT vyšetření a ultrazvukové vyšetření po podání kontrastu (CEUS) v detekci pankreatických nekróz na 50ti pacientech prokázala porovnatelnou výtěžnost obou metod¹⁸.

4.1.3.2 CT vyšetření

Počítačová tomografie se používá k potvrzení diagnózy AP, popřípadě vyloučení jiné břišní příhody. CT vyšetření s kontrastem je rovněž považováno za zlatý standard v diagnostice lokálního postižení pankreatu zejm. pankreatických nekróz. Atlantskou klasifikací byla v roce 1992 definována pankreatická nekróza pomocí kontrastního CT (CECT) jako ložisko pankreatické tkáně, jehož denzita nepřevyšuje 50 Housfieldových jednotek (HU) a zahrnuje alespoň 30% pankreatické tkáně, či oblast má v průměru alespoň 3cm¹⁹. Nicméně kontrastní CT břicha není schopno přesně rozlišit přítomnost a rozsah pankreatických nekróz od čistě tekutinových kolekcí a hrozí podhodnocení rozsahu zánětu zejména v prvních dnech onemocnění. Jedna studie ukázala nízkou výtěžnost CT vyšetření provedeného do 4 dnů od počátku příznaků u pacientů s verifikovanou AP²⁰, a proto se doporučuje vyčkat s

rozhodnutími, které závisí na přítomnosti a rozsahu pankreatických nekróz, 1 týden od začátku AP¹¹. Jakkoliv je kontrastní CT vyšetření základem diagnostiky pankreatické nekrózy, není schopno dostatečně spolehlivě odhadnout superinfekci lokálních komplikací. Jedinou jasnou známkou pankreatické infekce jsou bubliny vzduchu na CT snímku, produkované anaerobními mikroorganismy. Studie Dambrauskase et al. se zabývala možností předvídat přítomnost infikované pankreatické nekrózy pomocí kombinace jednoduchých parametrů²¹. K jednoznačnému ověření infekce pankreatické nekrózy je možno použít získání materiálu k mikrobiologickému vyšetření pomocí aspirace tenkou jehlou. CT vyšetření s kontrastem je relativně kontraindikováno u pacientů s renální insuficiencí. Na krysím experimentálním modelu popsané zhoršení průběhu a prognózy AP nebylo na klinických studiích u člověka potvrzeno^{22, 23} stejně tak, jako na dalších zvířecích modelech.

4.1.3.3 Magnetická rezonance

Výhoda magnetické rezonance je její možnost použití i tam, kde je kontrastní CT kontraindikováno např. u renální insuficience, nevýhodou je delší doba vyšetření a jeho nižší dostupnost a vyšší cena. Někteří autoři poukazují na její lepší schopnost rozlišení tuhého materiálu v rámci tekutinových kolekcí a tím lepší identifikaci lokálních komplikací tak, jak je popisuje revidovaná atlantská klasifikace AP²⁴. Práce Morgana et al.²⁵ porovnávala výtěžnost MR, CT a ultrazvukového vyšetření v diagnostice tekutinových kolekcí, kde celkově nejvyšší výtěžnost měla magnetická rezonance před CT a ultrazvukovým vyšetřením, nicméně při porovnání výsledků detekování solidního materiálu v rámci tekutinových kolekcí, CT kontrastní vyšetření se osvědčilo nejméně. Rovněž později skupina Arvanitakis et al. porovnávala CT a MRI vzhledem k prognóze se srovnatelnými výsledky²⁶. Schopnost MR identifikovat pankreas divisum a choledocholithiázu za podmínek akutního zánětu pankreatu je již méně prověřená.

4.2 Prognostické nástroje akutní pankreatitidy

Akutní pankreatitida probíhá často jako lehké, samo se upravující onemocnění, nicméně pořád kolem 10-25% případů probíhá jako těžké, život ohrožující a intenzivní péči vyžadující, často fatální onemocnění²⁷. Přitom přechod v těžkou formu v pozdních fázích onemocnění je velmi

vzácný. Rychlé zhodnocení pravděpodobnosti těžkého průběhu je vitální pro započetí adekvátní péče, neboť jakékoliv zpoždění je zatíženo závažným zvýšením morbidity i úmrtnosti^{28, 29}. Rozdělení pacientů do homogenních a spolehlivých rizikových skupin v začátku onemocnění je rovněž velmi podstatné v prospektivních klinických studiích. Klinické ohodnocení tíže akutní pankreatitidy má obrovský význam, nicméně se alespoň časně v průběhu onemocnění ukázalo jako nedostatečné. Až dvě třetiny pacientů s následným těžkým průběhem onemocnění nebylo správně klinicky ohodnoceno. Navíc je klinické hodnocení zatíženo velkou mírou subjektivity a silně závisí rovněž na zkušenostech lékaře³⁰.

Od sedmdesátých let bylo vyvinuto velké množství nástrojů k časnému ohodnocení tíže onemocnění od jednoduchých laboratorních ukazatelů a skóre, přes složité a mnohopoložkové skórovací systémy, až po využití počítačem vyhodnocovaných statistických metod včetně neuronových sítí³¹.

Ideální ukazatel tíže AP by měl být spolehlivý, okamžitě reprodukovatelný, snadný a dostupný, opakovatelný a vhodný rovněž ke sledování vývoje. Měl by charakterizovat individuální riziko toho kterého pacienta. I přes obrovské úsilí v posledních desetiletích nebyl ukazatel se všemi ideálními vlastnostmi nalezen. Při hledání se můžeme zaměřit buď na lepší použití kombinace již známých parametrů, anebo hledání nového ukazatele, který by splňoval výše uvedené vlastnosti.

4.2.1 Skórovací systémy

4.2.1.1 Ransonovo skóre (viz příl.1)

V roce 1974 publikoval Ranson koncept kombinace 11 kritérii, které ve studii na 100 pacientech ovlivňovali předpověď těžkého průběhu AP³². Z toho 5 kritérii se určuje při příjmu, následováno dalšími 6 kritérii, které se vybírají z nejhorších hodnot v následujících 48hodinách. Studie byla původně designována pro alkoholickou AP a byla spojena s redukcí rozvoje komplikací a fatálního průběhu s 65% senzitivitou a 90% specificitou. Nepřesnosti s jakými se Ransonova kritéria uplatňovala v ohodnocení biliární pankreatitidy, vedly Ransona et al. k zavedení dalších hodnot pro evaluaci této etiologické skupiny pacientů³³. Následně byla přesnost skóre ohodnocena mnoha studiemi, vesměs však důležitá specificita bez ohledu na to, zda byla hodnocena vzhledem k tíži, či mortalitě, ve studiích nepřevyšovala 80%^{34, 35, 36}.

4.2.1.2 Glasgow skóre (Imrieho skóre, viz příl.2.)

Imrie v roce 1979 navrhl skóre sestavené z 8 parametrů obsahující věk a další laboratorní parametry k odhadu tíže a mortality AP³⁷. Skóre bylo opět revidováno pro biliární pankreatitidu a rovněž ohodnoceno v mnoha dalších studiích^{36, 38, 39, 40, 41}. Nezaznamenalo však v evaluaci lepších výsledků než Ransonova kritéria.

Oba systémy mají navíc nevýhodu 48hodinového zpoždění před konečným vyhodnocením, což je příliš dlouhá doba k rozhodování o nevhodnější terapii nemocného.

4.2.1.3 APACHE II

Původně navržené pro potřebu odhadu tíže onemocnění a ohodnocení terapeutického úspěchu v intenzivní medicíně a ne specificky pouze pro pacienty s AP, skóre APACHE II (z angl. The acute physiology and chronic health evaluation) používá 12 parametrů, které lze hodnotit okamžitě při nástupu do nemocnice a také opakovaně⁴². Poprvé bylo toto skóre validováno pro AP ve studii s 290 atakami AP a jeho vyhodnocení ve 24 hodinách korelovalo s prognózou se 71% senzitivitou a 91% specificitou, což bylo celkově lépe než Ransonovo či Glasgowské skóre ve 48 hodinách po přijetí⁴³. Jeho hodnoty se ještě zpřesnily po dalších 24 hodinách průběhu. APACHE II pak bylo opět evaluováno v bezpočtu studií^{36, 44, 35, 39} a mělo další modifikace^{35,40} nicméně tyto verze se v klinické praxi příliš nerozšířily. APACHE II mělo svou nevýhodu pro složitost kalkulace a poměrně veliké množství potřebných údajů, ale vzhledem k široce dostupným on-line kalkulátorům, je nyní snáze vyhodnotitelné.

4.2.1.4 BISAP (viz příl.3)

Na rozdíl od předchozích skórovacích systémů je nedávno navržené „bed-side evaluation skóre“⁴⁵ jednoduchým, poměrně rychle proveditelným a na intenzivní péči nezávislým nástrojem. Přitom se v prospektivních studiích ukazuje jako efektivní nástroj ohodnocení tíže a prognózy a v několika studiích dosahuje podobné výsledky jako ostatní běžné skórovací systémy^{46,47}. Výsledek skóre 3 a více ukazuje na 7mi násobné riziko rozvoje orgánového selhání oproti pacientům s nižším skóre⁴⁸.

4.2.1.5 Skórovací systémy používající ohodnocení orgánového selhání

Vzhledem k velmi silné již výše popsané svázanosti tíže, trvání a časného nástupu orgánového selhání s prognózou u AP nepřekvapí poměrně dobrá předpovědní hodnota skórovacích systémů ohodnocujících orgánové a multiorgánové selhání. K ohodnocení orgánového selhání se používá v intenzivní péči několika skórovacích systémů. Gorisovo skóre⁴⁹ se zaměřilo na hlavní prognózu přežití u pacientů s orgánovým selháním a zatímco hodnotí přítomnost a míru selhání u 7mi orgánových soustav, Marshallovo skóre⁵⁰ a SOFA⁵¹ hodnotí 6 orgánových soustav. Zatímco Gorisovo skóre poměrně dobře monitorovalo orgánové a multiorgánové selhání, neprojevilo se jako dobrý nástroj k předpovězení mortality u AP⁵². Marshallovo skóre, které předpovídalo mortalitu stejně dobře jako APACHE II, popsal ve studii Halonen et al⁵³. Modifikované Marshallovo skóre, které hodnotí pouze 3 orgánové soustavy, se rozhodli použít autoři revidované Atlantské klasifikace pro odhad přítomnosti orgánového selhání. SOFA i Marshallovo skóre mělo stejnou předpovědní schopnost úmrtí ve studii jedné skupiny⁵⁴. SOFA je výhodné svým snadným vyhodnocením, a dále tím, že zahrnuje nutnost terapeutických intervencí a univerzálnost použití v intenzivní péči bez ohledu na diagnózu. Další prospektivní studie však jsou potřeba k hlubšímu ohodnocení předpovědní hodnoty obou skórovacích systémů.

4.2.1.6 SIRS

V této sekci je ještě vhodné vzpomenout doporučení od nedávno konané konference Mezinárodní asociace pankreatologie a Americké pankreatologické asociace, která po dlouhodobé a strukturované přípravě včetně revize nejnovějších vědeckých poznatků doporučila jako nejlepší systém k předpovědi těžkého průběhu při přijetí k hospitalizaci přítomnost perzistentního SIRS (déle než 48hodin) u pacienta. SIRS je univerzálně známý a jednoduše vyhodnotitelný a lze jej opakovaně vyhodnocovat v průběhu hospitalizace. Je definován jako přítomnost alespoň dvou ze čtyř kritérií (viz příl.3). SIRS je spojen s rozvojem orgánového selhání, které je nejčastější příčinou časné mortality pacientů s AP⁵⁵. Současně byla na souboru více než 750 pacientů prokázána statisticky vyšší úmrtnost 28% u perzistentního SIRS oproti tranzientnímu, kde byla 8%⁵⁶.

4.2.1.7 Radiologické prognostické systémy

Strukturální změny během akutní pankreatitidy a s nimi související radiologické nálezy byly již mnoho desetiletí středem zájmu pankreatologů a projeví se ve formálním klasifikování

nemoci, kde přítomnost nekróz a dalších změn provázela tradičně těžkou AP. Dnešní revidovaná atlantská klasifikace dělí pankreatitidu na intersticiálně-edematosní a nekrotizující. Přechod jednotlivých forem mezi sebou studie nepotvrzují, naopak to vypadá, že nekrózy u nekrotické formy se vyvíjejí časně v průběhu nemoci^{57, 58}. Současně ale existuje již výše zmíněná limitace zobrazovacích metod zejména CT a CECT v identifikaci nekróz pankreatu v časně fázi. Několik studií naznačuje, že je velikost nekróz přímo souvisí s pravděpodobností jejich infekce a tím i celkové morbiditě a mortality^{59, 60}. Na základě i těchto poznatků vznikly na radiologických nálezech založené skórovací systémy.

Balthazarovo skóre (viz příl.6)

Prvním zavedeným radiologickým skórovacím systémem bylo Balthazarovo skóre v roce 1985⁶¹. Popisovalo změny pankreatu popsané na CT vyšetření bez kontrastu, je tedy zaměřeno na tekutinové kolekce a míru zánětlivých změn ve tkáni, není však schopno ohodnotit pankreatické nekrózy.

CTSI (viz příl.7)

V roce 1990 stejná skupina rozšířila skóre o nálezy odpovídající CECT tedy celkový rozsah pankreatických nekróz⁶². Balthazar současně prokázal predikční hodnotu CTSI vzhledem k délce hospitalizace, morbiditě i mortalitě. Další verze CTSI obohacená o další parametry např. peripankreatické změny či cévní a gastrointestinální postižení byla navržena Mortelem et al., nicméně prospektivní studie nedokázala lepší prognostickou schopnost modifikovaného skóre potvrdit⁶³. V další studii CTSI i modifikované CTSI dokázalo s větší přesností než klinické systémy předpovídat potřebu intervencí⁶⁴.

Extrapankreatický zánět na CT skóre

Problémem radiologických skórovacích systémů založených na rozsahu nekróz je právě nízká rozlišovací schopnost CECT v prvních dnech rozvoje onemocnění, tedy období klíčovém pro rozhodování v rámci terapie. Nedávno navržené radiologické skóre, které, zdá se, obchází tento problém je skóre skupiny De Waele et al. tzv. Extrapankreatický zánět na CT skóre. V něm jsou obsaženy peripankreatické zánětlivé změny a jejich rozsah, ascites, pleurální výpotky a pod. tedy změny, které nevyžadují k ohodnocení podání kontrastní látky a lze je

provést již v prvních dnech onemocnění. Se senzitivitou 100% a specificitou 70,8% bylo možno již po 24h od přijetí predikovat těžkou AP při skóre 4 a více⁶⁵.

4.2.2 Jednoduché laboratorní parametry jako ukazatelé tíže

Dříve než byly vyvinuty složité skórovací systémy, jednoduché laboratorní parametry byly používány k predikci, některé z nich a navíc nové nabízené laboratorní markery vzbuzují pozornost jako možné rychlé a časné prediktory tíže AP.

4.2.2.1 Hematokrit

Ohodnocen v mnoha studiích ať už samostatně nebo v kombinaci s dalšími parametry v skórovacích systémech, hematokrit v posledních letech budí opět pozornost jako prognostický parametr vzhledem k monitoraci hemokoncentrace, která doprovází těžce probíhající AP a upravuje se během volumoresuscitace. Hodnoty hematokritu nad 50% se ukázaly ve studii Gan et al. signifikantní pro těžkou AP⁶⁶. Jiná práce potvrdila význam s cut off hodnotou hematokritu nad 44% v předpovědi orgánového selhání, a rozvoje nekrózy⁶⁷. Dalším pracím se nepodařilo potvrdit prognostickou hodnotu hematokritu, ani jeho normalizace na tíži AP⁶⁸. Na druhou stranu existují i práce potvrzující normální nižší a normální hodnoty hematokritu u příjmu jako hlavní prediktor lehkého průběhu onemocnění^{69, 70}.

4.2.2.2 Urea a kreatinin

Oba testy se používají k diagnostice renálního selhání, které je v rámci AP významným ukazatelem podmiňujícím špatnou prognózu, jak bylo ukázáno v mnoha studiích. Kreatinin anebo urea je rovněž součástí parametrů mnoha zavedených skórovacích systémů, nicméně samostatně ukázalo nanejvýš velmi špatnou prognostickou hodnotu^{71, 72}.

4.2.2.3 Leukocyty

Hladina bílých krvinek je již zavedeným ukazatelem tíže a součástí skórovacích systémů. Leukocyty byly rovněž často hodnoceny jako prediktory pankreatické/peripankreatické infekce^{21, 73, 74, 75, 76}. Hladina leukocytů je také součástí definice SIRS (systémové zánětlivé

reakce organismu), jehož prodloužené trvání podporuje vznik orgánového selhání, a tak její souvislost s horším průběhem AP není překvapující. Zajímavé by bylo zhodnocení diferenciálního rozpočtu leukocytů v předpovědi tíže.

4.2.2.4 CRP

CRP patří mezi proteiny akutní fáze produkované převážně v játrech na podnět prozánětlivých interleukinů. Snadná dostupnost, dobrá rozlišovací schopnost pro nekrózy pankreatu, možnost monitorace onemocnění a poměrně příznivá cena z něj dělá zlatý standard pro předvídání nekrotizujícího průběhu. Maximálních hodnot nabývá 72-96 hod. od počátku příznaků AP a to je jeho hlavním negativem. Při cut-off 150mg/dL predikovala nekrotizující AP se senzitivitou i specificitou více než 80% a přesností >86%^{77, 78}. Již méně je vhodná k monitoraci sekundární pankreatické infekce a nevhodná k předpovědi vzniku časného orgánového selhání^{79, 80}.

4.2.2.5 Prokalcitonin

Biologicky neaktivní propeptid kalcitoninu patří mezi rychle reagující reaktanty akutní fáze. Již od svého prvního uvedení si zajistil místo dobrého ukazatele bakteriální či fungální infekce. Studie snažící se popsat jeho předpovědní schopnost pro pankreatickou infekci si protiřečí, nejdříve je potřeba si uvědomit, že jeho zvýšená hladina v krvi signalizuje bakteriální anebo fungální infekci obecně bez specificity pro pankreatickou tkáň. Z toho může plynout slabší specificita uváděná např. ve studii Iler et al.⁸⁰. Další práce ale potvrzuje vzhledem k pankreatické infekci předpovědní schopnost s více než 90% senzitivitou i specificitou⁸¹ a to na cut-off hodnotě 1,8 ng/ml již v prvních 24hod. průběhu onemocnění. Další studie potvrzují předpovědní hodnotu PCT i vzhledem k celkové prognóze tedy úmrtnosti a orgánovému selhání^{82, 83}.

4.2.2.6 Interleukiny

Interleukiny jsou cytokiny produkované leukocyty a jinými buňkami v průběhu zánětu bez ohledu na provokující faktor a podněcující produkci proteinů akutní fáze. Několik studií bylo zaměřeno na jejich predikční schopnost, dobré výsledky zatím zaznamenal IL-6, jehož hodnota > 1000 pg/ml v první den AP je spojena se zvýšeným rizikem fatálního průběhu

onemocnění. Test pro IL-6 byl nedávno uveden také pro rutinní laboratorní testování, mohl by se proto stát vhodným prognostickým nástrojem. Rovněž IL-18 a IL-1ra zaznamenali jisté úspěchy v klinických studiích zaměřených na multiorgánové selhání a mortalitu^{84, 85}.

4.2.2.7 RDW

Distribuční šíře erytrocytů (RDW = red cell distribution width) je mírou variability objemu erytrocytů, anizocytózy. V posledních letech se hromadí důkazy o možnosti využití RDW v predikci celkové prognózy u mnoha různorodých akutních i chronických onemocnění. První studie zaměřená na jeho význam v predikci tíže u AP byla publikována nedávno⁸⁶ a další studie zatím potvrzující tyto nálezy se začínají teprve objevovat⁸⁷.

4.2.2.8 TAP

Vznik TAP, tedy trypsinogen aktivujícího peptidu je jeden z prvních dějů během aktivace trypsinogenu v trypsin, tedy základního procesu při rozvoji AP. TAP se rychle dostává do cirkulace a je filtrován ledvinami do moče, kde je možné jej identifikovat pomocí metody ELISA. TAP v moči koreloval s rozsahem pankreatického postižení, ovšem ne všechny studie jsou ve výsledcích natolik přesvědčivé. Jedna ze studií objevila, že až u 30% zkoumaných TAP v moči chyběl, neosvědčil se proto jako diagnostický laboratorní test^{88, 89, 90}. TAP velmi brzo z oběhu mizí, již během rozvoje onemocnění, proto jej nelze použít ke sledování vývoje AP.

4.2.3 Kombinace jednoduchých parametrů pro rychlé zhodnocení prognózy

V posledních letech se začínají hromadit nově navržená schémata skórovacích systémů s jednoduše zjistitelnými parametry, které vycházejí ze statistického zpracování prospektivních studií. Všechny parametry jsou jednoduché laboratorní testy či údaje získatelné z anamnézy nebo jednoduchého měření v různých kombinacích. Například skupina Gonzalez-Gash et al. použila kombinaci⁹¹ věku s laboratorními hodnotami leukocytů, albuminu, kalcia a CRP a prezentovala skóre, které u skupiny přes 300 predikovalo špatnou prognózu s 90% senzitivitou a 63% specificitou⁹². Další nedávno publikovaná studie hodnotí tři parametry: glykémii, srdeční frekvenci a hematokrit. Objevují se rovněž skórovací systémy

snažící se naopak identifikovat pacienty s pravděpodobně neškodnou formou AP a oddělit je od pacientů s existujícím rizikem rozvoje těžké formy⁹³. Další navržené skóre predikující špatnou prognózu sestává z laboratorních vyšetření kalcia, kreatininu, leukocytů v kombinaci s věkem, pohlavím a BMI⁹⁴. O něco starší studie skupiny Mentula et al. našla výbornou korelaci kombinace dvou markerů - kalcia a IL-10 s orgánovým selháním u AP⁹⁵.

4.3 Terapie akutní pankreatitidy

Terapie akutní pankreatitidy prošla v posledních desetiletích značným vývojem, přestože nám pořád chybí ověřená a fungující specifická terapie⁹⁶ ovlivňující patofyziologické mechanismy, pokroky v porozumění patofyziologii a přirozenému chodu AP byly nápomocny k rozvoji a optimalizaci podpůrné terapie, takže mortalita na AP od 70tých let rapidně poklesla a změnilo se také spektrum bezprostředních příčin úmrtí⁹⁷. Příčiny poklesu podílu fatálního průběhu u AP jsou multifaktoriální, velkou měrou se na nich podílí lepší a rychlejší rozpoznání příznaků rozvíjející se těžké AP pomocí prognostických ukazatelů a systémů, dále zlepšená a urychlená intenzivní péče a orgánově podpůrná terapie, stejně jako všeobecná implementace a zjasnění indikací k invazívním zákrokům (operace, endoskopie) a zlepšení nutriční péče pacientů.

4.3.1 Rehydratační terapie

Adekvátní intenzivní doplnění intravaskulárního objemu je důležité u všech pacientů časně od rozvoje AP z důvodu zlepšení cirkulace, oxygenace tkání a tudíž prevence tachykardie, hypovolemie až cirkulačního šoku a následných konsekvencí v podobě ledvinného selhání, které běžně hrozí u AP⁹⁸. Bylo potvrzeno, že raná adekvátní tekutinová resuscitace je spojena s menším rozvojem SIRS i následného orgánového selhání a redukcí mortality⁹⁹. Poslední doporučení Mezinárodní asociace pankreatologie pro typ a objem volumové resuscitace, je 2500-4000 ml/prvních 24 hodin krystaloidních roztoků preferenčně Ringer-laktátu¹⁰⁰. Naopak koloidní roztoky typu hydroxyetylškrobu nejsou doporučeny i vzhledem k výsledkům jedné multicentrické studie s pacienty v sepsi na jednotkách intenzivní péče, kde hydroxyetylškrob oproti Ringerovu roztoku měli vyšší mortalitu i morbiditu zejména typu renálního selhání¹⁰¹. Celkový objem roztoků volumoterapie by měl ovšem být individuálně zvažován zejména u starších pacientů se srdečním selháním a dalšími komorbiditami. Existují také studie potvrzující negativní efekt příliš agresivní rehydratace, kdy pacienti s pozvolnější rehydratací a cílem dosažení hematokritu nad 35% měli lepší prognózu, než pacienti s cílem dosažení

hematorkitu pod 35%¹⁰². Kontrola časné hydratace pacienta s AP by měla probíhat zároveň více způsoby, zahrnující kontrolu srdeční frekvence, středního tlaku krve, tekutinové bilance a diurézy a monitorace laboratorních markerů a jejich trendu zejména urey a hematokritu, který by měl dosahovat hodnot mezi 35-44%.

4.3.2 Orgánová monitorace a orgánová podpora, intenzivní péče

Vzhledem k častému a časnému rozvoji systémových komplikací vedoucích k orgánovému selhání a rychlé deterioraci stavu, pacienti by měli být od prvopočátků příznaků pečlivě monitorováni a opakovaně zvážena potřeba umístění na jednotku intenzivní péče. Guideliny Asociace intenzivní medicíny doporučují okamžité umístění na jednotku intenzivní péče v případě objevení se jakéhokoliv z následujících příznaků či nálezů: puls <40/min nebo > 150/min, syst. TK <80 nebo střední TK <60mmHg anebo diastolický TK >120 mmHg, dechová frekvence >35 dechů/min, Na+ <110mmol/l nebo >170mmol/l, sérová hladina K+ <2,0 mmol/l nebo >7 mmol/l, paO₂ <50mm Hg, pH >7,7 nebo <7,1; glykémie >44mmol/l; sérové kalcium >3,75 mmol/l; či anurie anebo kóma¹⁰³. Zvážení přeložení pacienta na jednotku intermediální péče, anebo do centra specializované péče je ovšem doporučeníhodné také u pacientů starších, obézních, s dalšími významnými a četnými komorbiditami, u pacientů vyžadující akutní intervenci a potom také u pacientů se stanovenou středně těžkou AP dle revidované Atlantské klasifikace, u kterých je předpokládán protražovaný průběh a lokální komplikace, jež budou pravděpodobně vyžadovat speciální intervence.

4.3.3 Monitorace nitrobřišního tlaku a abdominální kompartment syndrom

U mnoha pacientů s AP lze pozorovat zvýšený nitrobřišní tlak, který je definován jako opakované, anebo stálé patologické zvyšování intrabdominálního tlaku nad 12 mm Hg, ale jenom u malé části z nich se vyvíjí abdominální kompartment syndrom¹⁰⁴. Jedna menší studie potvrdila vliv abdominálního kompartment syndromu na zvýšenou permeabilitu gastrointestinálního traktu a zvýšenou endotoxínemii¹⁰⁵ a tím rizika rozvoje nitrobřišní infekce. Dále také vliv na vznik a rozvoj orgánového selhání a celkové negativní ovlivnění průběhu AP.

Nitrobřišní tlak může být měřen jenom nepřímo přes sondu zavedenou do močového měchýře. Léčba zvýšeného nitrobřišního tlaku a abdominálního kompartment syndromu by se měla odvíjet od podpůrných kroků průběžného vyprázdnění tělních dutin včetně měchýře,

žaludečního střevního obsahu (žaludeční sonda, prokinetika a rektální rourka apod.), optimalizace intra a extravaskulárního objemu a adekvátní léčby bolesti a sedace ke snížení napětí svalstva břišní stěny. Teprve při neklesajících hodnotách 25 mm Hg a výše a nově se rozvíjejícím orgánovém selhání i přes veškerou terapii, by se mělo přistupovat k více invazivním postupům. Ty zahrnují od perkutánní drenáže ascitu, expanze stěny břišní subkutánními nářezy fascia alba, až po otevřenou laparotomickou dekompresi¹⁰¹.

4.3.4 Prevence infekčních komplikací

Momentální důkazy opírající se o výsledky klinických studií nepotvrzují roli profylaktické antibioterapie v prevenci intarbdominální infekce¹⁰⁶. Určitou pozitivní roli by mohl hrát intravenózně podaný imipenem, ale je to potřeba ověřit na dalších randomizovaných studiích¹⁰⁷. Rovněž probiotika byla zamítnuta vzhledem k neúčinnosti a naopak se ukazujícího negativního dopadu na prognózu¹⁰⁸. Naopak v případě suspektní infekce pankreatické nekrózy by měla být podána intravenózní antibiotika a zvažovány další intervence¹⁰⁹. V prevenci infekčních komplikací při AP se osvědčila enterální výživa (viz dále).

4.3.5 Nutriční požadavky během AP a způsob podání

Akutní pankreatitida a zejména průběh SIRS a sepse u pacientů způsobuje hypermetabolický stav se zvýšenými nutričními požadavky u pacientů, které potřeba adekvátně naplňovat v rámci prevence rozvoje katabolického energetického hospodaření organismu a v jeho důsledku znesnadnění hojení a zhoršení stavu.

U předpovídané lehké formy AP je možné a bezpečné začít s perorálním příjmem potravy po zlepšení celkového stavu a odeznění bolestí, není přitom potřeba čekat na úplnou klinickou a laboratorní úpravu¹¹⁰. Studie rovněž ukazují, že je možné začít přímo solidní stravou bez tekuté a polotekuté diety¹¹¹.

U těžké a předpovídané těžké akutní pankreatitidy se preferuje časný začátek enterální výživy. Množství studií prokazuje pozitivní vliv enterální výživy a jejího časného zavedení na vývoj onemocnění, dochází k snížené náchylnosti k intraabdominální infekci a rovněž snížení rozvoje orgánového selhání a nižší úmrtnosti^{112, 113, 114}. Enterální výživa může být se stejnou efektivitou a bezpečností prováděna naso-jejunální i naso-gastrickou sondou. Naso-gastrická sonda však bude nejspíše zatížena menší snášenlivostí z důvodu časté poruchy evakuace žaludku.

U enterální výživy přes naso-gastrickou či naso-jejunální sondu se vyskytují komplikace jako sinusitida či gastroesofageální reflux, na které je potřeba myslet.

Parenterální výživa má své uplatnění u případů střevní obstrukce či ileu a také, není-li enterální výživa tolerována, anebo jako dopňková nutriční podpora, nedostačuje-li enterální výživa požadavkům dostatečné nutrice pacienta^{115, 113}.

4.3.6 ERCP

ERCP vzhledem ke svým rizikům není indikována pro řešení lehké biliární akutní pankreatitidy. Nedávná metaanalýza zahrnující přes 700 pacientů, neukázala ani přínos ERCP u pacientů bez přítomné cholangitidy, ale výsledky je potřeba brát s jistou rezervou vzhledem k poměrně malému počtu pacientů bez cholangitidy v souborech¹¹⁶. Indikací ERCP je tedy predikovaná těžká biliární AP s cholangitidou, kdy by měla být provedena akutně. Jinak ale existuje málo studií zaměřujících se specificky na načasování akutního ERCP u biliární AP¹⁰¹.

4.3.7 Endoskopické, radiologické a chirurgické intervence

Nejdůležitější indikací k intervenci zůstává infikovaná pankreatická nekróza, zejména pokud je doprovázena zhoršováním stavu pacienta. Takovýto stav vyžaduje akutní intervenci k zábraně rozvoje sepse, jedné z nejdůležitějších příčin úmrtí u AP. Jen malá část pacientů, kteří jsou klinicky stabilní, může být řešena konzervativně s použitím parenterální antibioterapie. Stanovení diagnózy infikované pankreatické nekrózy se opírá o přítomnost plynu v dutině břišní popřípadě výsledek FNA, ale postačují zhoršující se ukazatelé zánětu a infekce (např. trvalá horečka, PCT). Jedna studie ukázala, že až u 40% pacientů podstupující zákrok z důvodu zhoršujícího se stavu byla nalezena nitrobřišní infekce¹¹⁷. Intervence u nekrotizující pankreatitidy bez prokázané pankreatické infekce jsou indikovány, pokud dojde k rozvinutí obstrukce žaludku, střeva nebo žlučových cest následkem útlaku ze strany vyvinuté pankreatické nekrózy, intervence v této indikaci je preferována až po několikátýdenním trvání AP. Stejně tak syndrom přerušného pankreatického vývodu je často doprovázen dlouhodobě přetrvávajícími popřípadě se zvětšujícími lokálními komplikacemi (pravá pseudocysta, walled-off nekróza) a je indikací k intervenci. Nedávno publikovaná studie těžké AP ukázala až 40% incidenci syndromu přerušného vývodu a kolem poloviny těchto pacientů vyžadovalo intervenci i více než po 8 týdnech od počátku nekrotizující AP¹¹⁸.

Akutní intervence jsou dále indikovány ve vzácnějších případech krvácení, střevní ischemie, anebo břišního kompartment syndromu.

Pro pokud možno odložené načasování intervencí svědčí množství studií, které ukazují zvýšenou mortalitu u pacientů s časnou intervencí. Doporučení je počkat s drenáží či nekrosectomií až do ohraničení a tedy vzniku walled-off nekrózy tedy minimálně 4 týdny od počátku onemocnění^{119, 120, 121}. Přesto však u některých pacientů nebude možno tohoto odložení dosáhnout a budou vyžadovat akutní intervenci (např. progrese orgánového selhání i přes maximální intenzivní konzervativní terapii, hemoragie, ischemie, ileus, břišní kompartment syndrom).

Ideálním postupem u infikované pankreatické nekrózy je perkutánní retroperitoneální drenáž pod radiologickou kontrolou, anebo endoskopická transluminální drenáž. Teprve když je tento postup neúspěšný nebo nedostačující, přechází se v nekrosectomii, která může být provedena opět endoskopicky, anebo použitím minimálně invazivních technik a teprve pak použitím otevřené nekrosectomie. Tento tzv. step-up postup byl ověřen ve studii skupiny Sanvoort et al., kde byl spojen s menším počtem nově vzniklých orgánových selhání z důvodu sepse a s celkovým menším podílem komplikací¹²². Více prací potvrdilo, že kolem čtvrtiny až poloviny pacientů s infikovanými nekrózami pankreatu může být ušetřeno operace díky perkutánní anebo endoskopické drenáži^{123, 123, 124, 125}. Minimálně invazivní intervence se používají k vyhnutí se komplikacím a rizikům spojených s otevřením dutiny břišní, vedou se většinou přes malou incizi do retroperitonea, odkud se pokračuje v intervenci za použití endoskopů, laparoskopů, či nefroskopů. Přitom je možné použít k navigaci perkutánní drény, zavedené při předešlé terapeutické drenáži¹²⁶.

Provedení cholecystektomie po prodělání biliární AP jako prevence rekurence je součástí několika guidelinů, nicméně nedávné guideliny Mezinárodní asociace pankreatologie a Americké pankreatologické asociace doporučuje s odvoláním na dvě studie po prodělání těžké AP s lokálními komplikacemi odložit cholecystektomii za 6 týdnů od počátku AP vzhledem k možnému zvýšení rizika sekundární infekce¹⁰¹. Jednoznačně je doporučena cholecystektomie po prodělání lehké biliární AP a to s co nejkratším časovým odstupem.

Reference:

- ¹ Hemnes AR, Diagnosing acute pancreatitis. *The American Journal of Medicine*. 2005; 118(2):109–110.
- ² Wilson C, Imrie C W, Carter DC. Fatal acute pancreatitis. *Gut*. 1988;29(6):782–8.
- ³ Lankisch PG, Schirren CA, Kunze, E. Undetected fatal acute pancreatitis: why is the disease so frequently overlooked? *Am J Gastroenterol*. 1991;86(3):322–6.
- ⁴ Appelros S, Borgström A. Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden. *Br J Surg*. 1999;86(4): 465–70.
- ⁵ Andersson B, Ansari D, Andersson E. Fatal Acute Pancreatitis Occurring Outside of the Hospital: Clinical and Social Characteristics. *World J Surg*. 2010;34:2286–2291.
- ⁶ Lankisch PG, Mahlke R, Graf D, et al. Painless acute pancreatitis mimicking pancreatic carcinoma. *Pancreas*. 1995; 10 (4):413-4.
- ⁷ Elman R, Arneson L, Graham EA. Value of blood amylase estimation in the diagnosis of pancreatic disease: a clinical study. *Arch. Surg*. 1929;19: 943.
- ⁸ Špičák J. *Akutní pankreatitida*. Praha, Czechia: Grada Publishing; 2005.
- ⁹ Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62:102–11.
- ¹⁰ Agarwal N, Pitchumoni CS, Sivaprasad AV. Evaluating tests for acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1990;85(4):356–66.
- ¹¹ Tonsi AF, Bacchion M, Crippa S, Malleo G, Bassi C. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: The state of the art. *World J Gastroenterol*. 2009;15(24):2945-2959.
- ¹² Patt HH, Kramer SP, Woel G, Zeitung D, Seligman AM. Serum lipase determination in acute pancreatitis. Clinical appraisal of a new method. *Arch Surg*. 1966;92(5):718–23.
- ¹³ Clavien PA, Robert J, Meyer P, et al. Acute pancreatitis and normoamylasemia. Not an uncommon combination. *Ann Surg*. 1989; 210(5): 614–20.
- ¹⁴ Johnson CD. ABC of the upper gastrointestinal tract. Upper abdominal pain: gall bladder. *BMJ*. 2001; 323:: 1170-3.
- ¹⁵ Ammori BJ, Boreham B, Lewis P, et al. The biochemical detection of biliary etiology of acute pancreatitis on admission. A revisit in the modern era of biliary imaging. *Pancreas*. 2003;26:32-35.
- ¹⁶ Sadowski DC, Todd Jk, Sutherland LR. Biochemical models as early predictors of the etiology of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1993;38:637-643.
- ¹⁷ Dong B, Chen M. Improved sonographic visualization of choledocholithiasis. *J Clin Ultrasound*. 1987; 15: 185-90.
- ¹⁸ Ripollés T, Martínez MJ, López E, Castelló I, Delgado F. Contrast-enhanced ultrasound in the staging of acute pancreatitis. *Eur Radiol*. 2010; 20(10): 2518-2523.
- ¹⁹ Bradley EL III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg*. 1993;128:586–90.
- ²⁰ Spanier BW, Nio Y, van der Hulst RW, Tuynman HA, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Practice and yield of early CT scan in acute pancreatitis: a Dutch observational multicenter study. *Pancreatol*. 2010; 10:222-8.
- ²¹ Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Value of routine clinical tests in predicting the development of infected pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2007; 42: 1256-1264.
- ²² Hwang TL, Chang KY, Ho YP. Contrast-enhanced dynamic computed tomography does not aggravate the clinical severity of patients with severe acute pancreatitis: reevaluation of the effect of intravenous contrast medium on the severity of acute pancreatitis. *Arch Surg*. 2000;135:287–290
- ²³ McMenamin DA, Gates LK. A retrospective analysis of the effect of contrast-enhanced CT on the outcome of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:1384–1387.
- ²⁴ Lerch MM. Classifying an unpredictable disease: the revised Atlanta classification of acute pancreatitis. *Gut*. 2013;62:2–3.
- ²⁵ Morgan DE, Baron TH, Smith JK, Robbin ML, Kenney PJ. Pancreatic fluid collections prior to intervention: evaluation with MR imaging compared with CT and US. *Radiology*. 1997; 203:773–778.
- ²⁶ Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2004; 126(3): 715–723.
- ²⁷ Schütte K, Malfertheiner P. Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Best Practice & Research*. 2008; 22(1): 75-90.

-
- ²⁸ Wu BU. Prognosis in acute pancreatitis. *Can Med Assoc J.* 2011; 183(6): 673-7.
- ²⁹ Al Mofleh I. Severe acute pancreatitis: Pathogenetic aspects and prognostic factors. *WJG.*2008;14(5): 675-684.
- ³⁰ McMahon, M. J., Playforth, M. J., and Pickford, I. R. A comparative study of methods for the prediction of severity of attacks of acute pancreatitis. *Br J Surg*, 67(1), 22–5, 1980.
- ³¹ Bartosch-Härlid A, Andersson B, Aho U, et al. Artificial neural networks in pancreatic disease. *Br J Surg.* 2008; 95(7): 817-826..
- ³² Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC (1974) Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1974; 139:69–81.
- ³³ Ranson JH. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1979; 189:654–663.
- ³⁴ Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet.* 1989; 2:201–205.
- ³⁵ Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Vlachonikolis IG, et al. Comparison of Ranson, APACHE II and APACHE III scoring systems in acute pancreatitis. *Pancreas.*2002; 25:331–335.
- ³⁶ Taylor SL, Morgan DL, Denson KD, Lane MM, Pennington LR. A comparison of the Ranson, Glasgow, and APACHE II scoring systems to a multiple organ system score in predicting patient outcome in pancreatitis. *Am J Surg.* 2005; 189:219–222.
- ³⁷ Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC, et al. A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1978;65:337-341.
- ³⁸ Tran DD, Cuesta MA. Evaluation of severity in patients with acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1992; 87:604–608.
- ³⁹ Dominguez-Munoz JE, Carballo F, Garcia MJ, et al. Evaluation of the clinical usefulness of APACHE II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: a multicenter study. *Pancreas.* 1993; 8:682–686.
- ⁴⁰ Osvaldt AB, Viero P, Borges da Costa MS, Wendt LR, Bersch VP, Rohde L. Evaluation of Ranson, Glasgow, APACHEII, and APACHE-O criteria to predict severity in acute biliary pancreatitis. *Int Surg.* 2001; 86:158–161.
- ⁴¹ Juneja D, Gopal PB, Ravula M. Scoring systems in acute pancreatitis: Which one to use in intensive care units? *Journal of critical care.*2010; 25(2), 358-9.
- ⁴² Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg.* 1990; 77:1260–1264.
- ⁴³ Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet.* 1989; 2:201–205.
- ⁴⁴ Pearce CB, Gunn SR, Ahmed A, Johnson CD (2006) Machine learning can improve prediction of severity in acute pancreatitis using admission values of APACHE II score and C-reactive protein. *Pancreatology.* 2006; 6:123–131.
- ⁴⁵ Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut.*2008; 57(12):1698-1703.
- ⁴⁶ Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 435-41.
- ⁴⁷ Cho YS, Kim HK, Jang EC, et al. Usefulness of the bedside index for severity in acute pancreatitis in the early prediction of severity and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas.*2013;42(3): 483-487.
- ⁴⁸ Singh VK, Wu BU, Bollen TL, et al. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology.*2009; 104(4): 966-971.
- ⁴⁹ Goris RJ, te Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbere JS. Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg.* 1985; 120:1109–1115.
- ⁵⁰ Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med.* 1995;23:1638–1652.
- ⁵¹ Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998;26:1793–1800.
- ⁵² Roumen RM, Schers TJ, de Boer HH, Goris RJ. Scoring systems for predicting outcome in acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis. *Eur J Surg.* 1992; 158:167–171.
- ⁵³ Halonen KI, Leppaniemi AK, Lundin JE, Puolakkainen PA, Kemppainen EA, Haapiainen RK Predicting fatal outcome in the early phase of severe acute pancreatitis by using novel prognostic models. *Pancreatology.* 2003; 3:309–315.
- ⁵⁴ Halonen KI, Pettila V, Leppaniemi AK, Kemppainen EA, Puolakkainen PA, Haapiainen RK. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med.* 2002;30:1274–1279.

- ⁵⁵ Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. 2004;53:1340-4.
- ⁵⁶ Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2006;93:738-44.
- ⁵⁷ Uhl W, Buehler M, Malfertheiner P, Isenmann R, Martini M, Beger HG. Pancreatic necrosis develops within four days after the acute attack. *Gastroenterology*. 1991;100(5 pt 2): A302.
- ⁵⁸ Rau B, Seifert T, Schoenberg MH, Brambs HJ, Beger HG. Contrast enhanced CT: does it accentuate severity of necrotizing pancreatitis in humans? *Pancreas*. 1995;11:445.
- ⁵⁹ Beger HG, Krautzberger W, Bittner R, Block S, Buehler M. Results of surgical treatment of necrotizing pancreatitis. *World J. Surg*. 1985;9:972.
- ⁶⁰ Beger HG, Buehler M. Decision-making in surgical treatment of acute pancreatitis: operative or conservative management of necrotizing pancreatitis. *Theor. Surg*. 1986; 1:61.
- ⁶¹ Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich DP, Megibow AJ, Caccavale R, Cooper MM (1985) Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology*. 1985;156:767-772.
- ⁶² Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990;174:331-336.
- ⁶³ Mortelet KJ, Wiesner W, Intriére L, et al. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183:1261-1265.
- ⁶⁴ Bollen TL, Singh VK, Maurer R, et al. Comparative evaluation of the modified CT severity index and CT severity index in assessing severity of acute pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2011; 197:386-392.
- ⁶⁵ De Waele JJ, Delrue L, Hoste EA, De VM, Duyck P, Colardyn FA. Extrapancreatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of disease severity in acute pancreatitis: evaluation of a new scoring system. *Pancreas*. 2007; 34(2): 185-190.
- ⁶⁶ Gan SI, Romagnuolo J. Admission hematocrit: a simple, useful and early predictor of severe pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2004;49:1946-1952.
- ⁶⁷ Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2000; 20:367-372.
- ⁶⁸ Remes-Troche JM, Duarte-Rojo A, Morales G, Robles-Díaz G. Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2005;11(44):7018-7023.
- ⁶⁹ Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, et al. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol*. 2011; 96:2081-2085.
- ⁷⁰ Khan Z, VlODOV J, Horovitz J, et al. Urinary trypsinogen activation peptide is more accurate than hematocrit in determining severity in patients with acute pancreatitis: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1973-1977.
- ⁷¹ Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Prediction of the severity of acute pancreatitis. *Am J Surg*. 1993;166:262-268.
- ⁷² Mentula P, Kylanpää ML, Kempainen E, et al. Early prediction of organ failure by combined markers in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2005; 92:68-75.
- ⁷³ Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB, et al. Fatal outcome in acute pancreatitis: Its occurrence and early prediction. *Pancreatol*. 2001; 1(3): 237-241.
- ⁷⁴ Brisinda G, Maria G, Ferrante A, et al. Evaluation of prognostic factors in patients with acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 1999; 46(27): 1990-1997.
- ⁷⁵ Azab B, Chainani V, Shah N, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of major adverse cardiac events among diabetic population: A 4-year follow-up study. *Angiology*. 2013; 64(6): 456-465.
- ⁷⁶ Armengol-Carrasco M, Oller B, Escudero LE, et al. Specific prognostic factors for secondary pancreatic infection in severe acute pancreatitis. *Dig Surg*. 1999; 16(2): 125-129.
- ⁷⁷ Rau B, Schilling MK, Beger HG. Laboratory markers of severe acute pancreatitis. *Dig Dis*. 2004; 22:247-257.
- ⁷⁸ Werner J, Hartwig W, Uhl W, Müller C, Büchler MW. Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2003; 3(2), 115-127.
- ⁷⁹ Iler CA, Uhl W, Printzen G et al. Role of procalcitonin and granulocyte colony stimulating factor in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *Gut*. 2000; 46:233-238.
- ⁸⁰ Mentula P, Kylanpää ML, Kempainen E, et al. Early prediction of organ failure by combined markers in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2005; 92:68-75.
- ⁸¹ Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut*. 1997;41:832-840.
- ⁸² Kylanpää-Back ML, Takala A, Kempainen EA, et al. Procalcitonin, soluble interleukin-2 receptor, and soluble E-selectin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Crit Care Med*. 2001;29:63-69.

- ⁸³ Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg.* 2007;245:745–754.
- ⁸⁴ Hynninen M, Valtonen M, Markkanen H, et al. Interleukin 1 receptor antagonist and E-selectin concentrations: a comparison in patients with severe acute pancreatitis and severe sepsis. *J CritCare.* 1999; 14: 63-68.
- ⁸⁵ Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, et al. Serum interleukin-15 level is a useful predictor of the complications and mortality in severe acute pancreatitis. *Surgery.* 2007; 142: 319-326.
- ⁸⁶ Senol K, Saylam B, Kocaay F, et al. Red cell distribution width as a predictor of mortality in acute pancreatitis. *Am J Emerg Med.* 2013; 31(4): 687-9.
- ⁸⁷ Kolber W, Sporek M, Dumnicka P, et al. Acute pancreatitis and red cell distribution width (RDW)I at early phase of disease. *Przegl Lek.* 2013;70(11): 916-9.
- ⁸⁸ Gudgeon AM, Heath DI, Hurley P, et al. Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Lancet.* 1990; 335(8680): 4–8.
- ⁸⁹ Tenner S, Fernandez-del Castillo C, Warshaw A, Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1997; 21(2):105–10.
- ⁹⁰ Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet.* 2000; 355(9219):1955–60.
- ⁹¹ Zuleta M G, Lobo XR, Regino WO, et al. Nueva escala simple y rápida para predecir la severidad de pancreatitis aguda. [A quick and simple set of indicators for predicting the severity of acute pancreatitis]. *Revista Colombiana de Gastroenterología.* 2010; 25(2): 118-127.
- ⁹² González-Gasch A; de Casasola GG, Martín RB et al. A simple prognostic score for risk assessment in patients with acute pancreatitis. *Eur J Intern Med.* 2009;20(3):43–8.
- ⁹³ Oskarsson V, Hammarqvist F, Segersvärd R et al. Validation of the harmless acute pancreatitis score in predicting nonsevere course of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2011;11(5):464-468.
- ⁹⁴ Bota S, Sporea I, Sirli R, et al. Predictive factors for severe evolution in acute pancreatitis and a new score for predicting a severe outcome. *Annals of Gastroenterology.* 2013;26(2):156-162.
- ⁹⁵ Mentula P, Kylmä A, ML, E. Kemppainen SE, et al. Early prediction of organ failure by combined markers in patients with acute pancreatitis. *British Journal of Surgery.* 2005; 92: 68–75.
- ⁹⁶ Heinrich S, Schafer M, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann Surg.* 2006;243:154-168.
- ⁹⁷ Bank S, Singh P, Pooran N, Stark B. Evaluation of factors that have reduced mortality from acute pancreatitis over the past 20 years. *Journal of clinical gastroenterology.* 2002; 35(1), 50-60.
- ⁹⁸ Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17(S1):15-39.
- ⁹⁹ Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008; 6(10), 1070-1076.
- ¹⁰⁰ Goor H. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute Pancreatitis, *Pancreatology.* 2013;13 (2013): e1-e15.
- ¹⁰¹ Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012;367:124-34.
- ¹⁰² Mao EQ, Fei J, Peng YB, Huang J, Tang YQ, Zhang SD. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J.* 2010;123:1639-44.
- ¹⁰³ Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. *Crit Care Med.* 1999;27:633-8.
- ¹⁰⁴ De Waele JJ, Leppaniemi AK. Intra-abdominal hypertension in acute pancreatitis. *World J Surg.* 2009;33:1128-33.
- ¹⁰⁵ Al-Bahrani AZ, Darwish A, Hamza N, et al. Gut barrier dysfunction in critically ill surgical patients with abdominal compartment syndrome. *Pancreas.* 2010;39:1064-9.
- ¹⁰⁶ Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2010. 46(3), 261-270.
- ¹⁰⁷ Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;5(5).
- ¹⁰⁸ Besselink MG, Van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008; 371: 651-9.
- ¹⁰⁹ Piascik M, Rydzewska G, Milewski J, et al. The results of severe acute pancreatitis treatment with continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic: a randomized controlled study. *Pancreas.* 2010;39:863-7.

-
- ¹¹⁰ Teich N, Aghdassi A, Fischer J, et al. Optimal timing of oral refeeding in mild acute pancreatitis: results of an open randomized multicenter trial. *Pancreas*. 2010;39:1088-92.
- ¹¹¹ Moraes JM, Felga GE, Chebli LA, et al. A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in a shorter length of hospitalization: results from a prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:517-22.
- ¹¹² Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD002837.
- ¹¹³ Petrov MS, Van Santvoort HC, Besselink MG, van der Heijden GJ, Windsor JA, Gooszen HG. Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Surg*. 2008;143:1111-7.
- ¹¹⁴ Sun JK, Mu XW, Li WQ, Tong ZH, Li J, Zheng SY. Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients. *World J Gastroenterol*. 2013;19:917-22.
- ¹¹⁵ Mirtallo JM, Forbes A, McClave SA, Jensen GL, Waitzberg DL, Davies AR. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36:284-91.
- ¹¹⁶ Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 5.
- ¹¹⁷ Rodriguez JR, Razo AO, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Warshaw AL, et al. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: insights into indications and outcomes in 167 patients. *Ann Surg*. 2008;247:294-9.
- ¹¹⁸ Beck WC, Bhutani MS, Raju GS, Nealon WH. Surgical management of late sequelae in survivors of an episode of acute necrotizing pancreatitis. *J Am Coll Surg*. 2012;214:682-8.
- ¹¹⁹ Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Makary MA, Mostafavi A, McGrath D, Warshaw AL: debridement and closed packing for the treatment of necrotizing pancreatitis. *Ann Surg*. 1998;228:676-84.
- ¹²⁰ Horvath K, Freeny P, Escallon J, Heagerty P, Comstock B, Glickerman DJ, et al. Safety and efficacy of video-assisted retroperitoneal debridement for infected pancreatic collections: a multicenter, prospective, single-arm phase 2 study. *Arch Surg*. 2010;145:817-25.
- ¹²¹ Besselink MG, Verwer TJ, Schoenmaeckers EJ, Buskens E, Ridwan BU, Visser MR, et al. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. *Arch Surg*. 2007;142:1194-201.
- ¹²² Van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1491-502.
- ¹²³ Babu RY, Gupta R, Kang M, Bhasin DK, Rana SS, Singh R. Predictors of surgery in patients with severe acute pancreatitis managed by the step-up approach. *Ann Surg*. 2013;257:737-50.
- ¹²⁴ Van Baal MC, Van Santvoort HC, Bollen TL, Bakker OJ, Besselink MG, Gooszen HG. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*. 2011;98:18-27.
- ¹²⁵ Mouli VP, Sreenivas V, Garg PK. Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: a systematic review and metaanalysis. *Gastroenterology*. 2012; 144(2), 333-340.
- ¹²⁶ Norman J, Fink G, Denham W, et al. Tissue specific cytokine production during experimental acute pancreatitis: a problem mechanism for distant organ dysfunction. *Dig Dis Sci*. 1997;42:1783-8.

5. Klasifikace akutní pankreatitidy

„Konečný test hodnoty toho kterého klasifikačního systému pankreatitidy závisí v tom, zda zlepšuje komunikaci a posouvá kupředu naše porozumění nemoci a jeho řešení.“

Takto v roce 1986 shrnul své pojednání o klasifikačních systémech C.F.Frey¹. Význam pečlivé klasifikace akutní pankreatitidy spočívá ve svém přínosu klinické praxi, tak i klinickému výzkumu. V klinické praxi se osvědčuje pro jednoznačné definování pojmů, které zahrnují popis jednotlivých diagnostických položek, jejich projevů a průběhu onemocnění. Napomáhá tak klinikovi správně a jednoznačně diagnostikovat, popsat a předávat pacienty tak, aby bez ohledu na způsob předání nedocházelo k omylům. Současně by klasifikace měla pomáhat klinikovi v zevrubné představě o prognóze pacienta, napomáhala v monitorování jeho stavu a rozhodování o navržené terapii.

Aby klinický výzkum mohl vést k pokroku v diagnostice a terapii, je zpravidla zapotřebí velkého množství výsledků klinických studií a meta-analýz, jejichž data by měla být vzájemně objektivně porovnatelná. V klinickém výzkumu tedy význam klasifikace spočívá v tom, že pacienty řadí do srozumitelných skupin, které umožní univerzální hodnocení a objektivní porovnávání výsledků různých klinických zkoušek, bez časového a prostorového omezení.

Ideální klasifikaci by mělo být možné aplikovat univerzálně, měla by reflektovat případné změny v průběhu onemocnění a správně předpovídat prognózu u jednotlivých pacientů¹. Tak, jak se prudce vyvíjely diagnostické a zejména zobrazovací a endoskopické metody, postupně byly navrhovány klasifikace, které by zohledňovaly nálezy těchto metod.

5.1 Vývoj klasifikace akutní pankreatitidy

Jeden z prvních pokusů o klasifikování akutní pankreatitidy pochází již z konce 19.stol, kdy americký lékař Reginald Fitz shrnul svá klinická pozorování pacientů s akutní pankreatitidou propojená s jejich patologicko-anatomickými nálezy ve své publikaci z roku 1889. Akutní pankreatitidu tehdy popsal jako hemoragickou, hnisavou anebo gangrenózní formu².

Pozorování akutní pankreatitidy spojenou s „těžkým“ průběhem při hemoragiích pankreatu a nekróze tukové tkáně dále popsal i Woolsey v roce 1903³.

Pankreatitida byla klasifikována jako chronická a akutní nejprve Lagerlofem(1942) a v r. 1963 na sympóziu v Marseille ⁴. Akutní pankreatitida tehdy byla vyčleněna od chronické pankreatitidy a ještě od dvou dalších, ne úplně jasně vymezených mezistupňů pankreatitidy 'chronické relabující' a pankreatitidy 'akutní relabující'. V několika letech předcházejících i následujících marseillské konferenci (r. 1963) bylo přitom navrženo různými autory množství klasifikačních systémů pankreatitidy, často zejména podle etiologických faktorů^{5,6,7,8}. Zajímavé je například ohlédnutí za klasifikací Blumenthala a Probstaina, kteří v roce 1959 podle svého navrženého systému také následně klasifikovali 163 pacientů s akutní pankreatidou. Po idiopatické pankreatidě byla z dnešního pohledu překvapivě nejvíce zastoupenou pankreatitida infekční a cévní⁸.

Rozdělení akutní pankreatitidy podle závažnosti ale přinesla teprve klasifikace z Cambridge (1983)⁹. V Cambridge se sešla skupina tehdejších odborníků na nemoci pankreatu pod záštitou Pankreatické společnosti Velké Británie a Irska, aby společně diskutovali o první marseillské klasifikaci ve světle poznatků, které se vynořily v předešlých téměř 20 letech. Pankreatitida byla rozdělena na akutní a chronickou formu, již bez mezistupňů. Sama akutní pankreatitida zde byla definována jako akutní stav, typicky se prezentující akutní bolestí obvykle spojená s nárůstem hladin pankreatických enzymů v krvi nebo moči, způsobené zánětlivým onemocněním pankreatu. Při té příležitosti se také dohodli na historicky prvním dělení akutní pankreatitidy dle tíže na lehkou a těžkou formu.

Těžká pankreatitida přitom byla definována přítomností multiorgánového selhání a/nebo časnými či pozdními lokálními anebo systémovými komplikacemi. Některé z lokálních komplikací byly rovněž popsány definicí:

- 1) Flegmóna byla definována jako zánětlivá masa v rámci a/nebo mimo pankreatickou žlázu
- 2) Pseudocysta byla popsána jako lokalizovaná kolekce tekutin, bohatá na pankreatické enzymy. Lokalizována může být podél pankreatu anebo i na místě od pankreatu vzdáleném.
- 3) Absces jako přítomnost hnisu v oblasti pankreatu a jeho okolí.

Naopak lehká akutní pankreatitida se podle cambridžské definice vyznačuje nepřítomností multiorgánového selhání a rychlou úzdravou¹⁰.

Rok poté se konala druhá konference konaná v Marseille(1984). Zde přijatý konsenzus souhlasil s cambridžskou konferencí v definici stanovení AP, nicméně do klasifikace tíže byla zavedena další, nejenom funkční, ale i morfologická kritéria. Tato zahrnovala u lehké AP intersticiální edém žlázy, popř. nekrózu peripankreatického tuku, zatímco těžká AP obsahuje morfologická kritéria typu nekrózy pankreatické tkáně, hemoragie a extenzivní peripankreatické a pankreatické tukové nekrózy. Přítomnost těchto posledních morfologických kritérii přitom určovalo diagnózu těžké AP, ta ovšem byla málokdy jednoznačně diagnostikována v prvních dnech onemocnění AP¹¹.

Postupem času byly přidány další detaily do marseillské klasifikace na setkání v Římě(1988). Těžká pankreatitida je zde definována podle přítomnosti lokalizovaných anebo difusních peripankreatických tekutinových kolekcí, infikovaných nekróz a vzniku pseudocyst a abscesů¹².

5.2 Atlantská klasifikace 1992

Znovuzavedení klinických kritérii do klasifikace tíže akutní pankreatitidy dochází opět teprve při mezinárodním symposiu v Atlantě (1992), kde se sešlo 40 mezinárodních odborníků z 15-ti krajín a napříč spektra 6 lékařských oborů¹³. Po třech dnech společných setkání a otevřených diskuzí se skupině podařilo najít konsenzus a byl tak schválen nový set definic a doporučení. Toto sympóziu jako první již neadresovalo pankreatitidu chronickou a akutní společně, ale zaměřilo se pouze na klasifikaci pankreatitidy akutní. Systém na tomto sympóziu vzniklý, reflektoval nové poznatky z klinicko-patologických studií a současně nově dostupné možnosti diagnostiky pomocí počítačové tomografie s kontrastem (CECT).

Akutní pankreatitida jako taková je Atlantskou klasifikací definována jako akutní zánětlivé onemocnění pankreatu s různou měrou zasažení mimopankreatické tkáně a vzdálených orgánových systémů. Bývá provázena klinickým obrazem bolestí břicha a často také zvracením, tachykardií, a laboratorním nálezem leukocytózy a zvýšenými pankreatickými enzymy v cirkulaci a/nebo moči. Atlantská klasifikace rovněž zdůrazňuje, že akutní pankreatitida je klinickou diagnózou a iniciální ataky AP u pacientů, jež později rozvinou

příznaky pankreatitidy chronické, by měly být nadále klasifikovány jako AP až do jasného ustanovení diagnózy chronické pankreatitidy.

5.2.1 Těžká akutní pankreatitida

Atlantská klasifikace definovala těžkou AP jako akutní pankreatitidu spojenou s orgánovým selháním a/nebo lokálními komplikacemi jako je nekróza, absces, nebo pseudocysta. Dále je zde těžká AP charakterizována celkovým skórem 3 a více Ransonových kritérii, anebo 8 a více bodů skóre APACHE II.

Orgánové selhání je definováno jako šok, respirační insuficience, renální selhání, velké krvácení do gastrointestinálního traktu, popřípadě také jako disseminovaná intravaskulární koagulace anebo těžké změny hladin kalcia.

Skupina autorů zde předpokládá, že těžká AP je vlastně výrazem vzniku pankreatické nekrózy, nicméně připouští, že se orgánové selhání a tím těžká AP může vzácně vyvinout i u intersticiálně edematózní AP.

Tabulka 5.1 Rozdělení tíže AP podle Atlantské klasifikace (1992):

AP lehká	AP těžká
bez orgánového selhání A bez lokálních komplikací	orgánové selhání A/NEBO lokální komplikace A/NEBO ≥3 Ransonova kritéria/≥8 bodů APACHE II.skóre
Orgánové selhání (alespoň 1 z podmínek): Lokální komplikace:	* šok (systolický TK < 90mm Hg) * plicní insuficience (PaO ₂ < 60 mm Hg) * renální insuficience (kreatinin > 177 μmol/l) * GIT krvácení více než 500ml/24 hod. * akutní kolekce tekutiny * pankreatická nekróza * pankreatický absces * pankreatická pseudocysta

5.2.2 Lehká akutní pankreatitida

Definována je pouze minimální orgánovou dysfunkcí a navazující nekomplikovanou úzdravou. Chybí jí známky těžké AP (orgánové selhání a lokální komplikace). Pacienti rychle

reagují na rehydrataci úpravou klinických i laboratorních známek onemocnění a pokud ani do 72 hodin nedochází ke zlepšení, mělo by to být signálem k hledání lokálních komplikací. Patomorfologickým obrazem lehké AP je intersticiální edém, občasné mohou být nalezeny pouze mikroskopické oblasti parenchymové nekrózy a také nekrózy peripankreatického tuku.

Tabulka 5.1 obsahuje souhrn definic pro těžkou a lehkou AP podle Atlantské klasifikace.

5.2.3 Lokální komplikace

Základní lokální komplikace popsané klasifikací - nekróza, absces a pseudocysta se pojí všechny s těžkou AP. Současně je uvedena definice i akutních tekutinových kolekcí. Ty jsou zde považovány za předchůdce pseudocyst anebo pankreatických abscesů, nicméně je rovněž uvedeno, že více než polovina z nich spontánně regreduje.

Nekrózy jsou definovány jako avitální části pankreatické tkáně často propojené s peripankreatickou tukovou nekrózou. Je zde zdůrazněna nutnost verifikovat pankreatickou nekrózu pomocí zobrazovacích metod, nejlépe pomocí CT vyšetření s kontrastem. Rozdíl mezi sterilní a infikovanou nekrózou pomocí FNA by měl být učiněn z hlediska ustavení prognózy i jiného terapeutického přístupu k oběma eventualitám.

Akutní pseudocysta je tekutinová formace s obsahem pankreatické šťávy a s vyvinutou granulomatózní či fibrotickou stěnou, která se formuje po delším (alespoň 4 týdenním) trvání a odlišuje ji od akutní tekutinové kolekce. Pankreatický absces je popsán jako kolekce hnisu v oblasti pankreatu, ale s žádnou či omezenou přítomností nekrotických tkání, která se vyvíjí pravděpodobně z omezené nekrózy jejím zkapalněním a infikací.

Atlantská klasifikace opustila několik dříve běžně používaných termínů: flegmóna, infikovaná pseudocysta, hemoragická a perzistentní pankreatitida. Nicméně ještě o patnáct let po zavedení Atlantské klasifikace AP uvádí studie Bollen et al., věnující se oficiálně opuštěným termínům, že byly stále poměrně často používány a to zejména infikovaná pseudocysta a flegmóna¹⁴.

5.3 Vývoj směrem k nové klasifikaci

Ač byla původní Atlantská klasifikace prvním klinicky funkčním systémem klasifikace AP a mnoha odborníky považována za zlatý standard, s postupujícím časem se začaly více pocítovat i její nedostatky.

V první řadě se začaly objevovat studie postupně prohlubující naše porozumění patofyziologii a přirozenému průběhu nemoci a tím také zpřesňující představy atlantské klasifikace. Jednalo se o nej přesnější a nejpraktičtější definici orgánového selhání na podkladě AP a jak jej definovat, někteří autoři pokládali SOFA skórovacího systém za přínosnější k ohodnocení orgánového selhání a klinickému rozhodování, než definice stanovené atlantskou klasifikací¹⁵. Zatímco atlantská klasifikace definovala jako podstatnou pro určení tíže pouze přítomnost/nepřítomnost orgánového selhání, objevily se důkazy o tom, že načasování a zejména délka trvání orgánového selhání je tím, co nejvíce určuje prognózu a úmrtnost¹⁶. Současně se tyto nové poznatky začaly postupně dostávat i do doporučení¹⁷. Orgánové selhání, zejména časně a perzistující déle než 48 hodin, se stalo všeobecně akceptovaným hlavním determinantem prognózy a otevřena zůstala otázka jeho propojení a vztahu k přítomnosti a rozsahu pankreatické či peripankreatické nekrózy a tím i její vztah k prognóze^{18, 19}. V této souvislosti se začalo diskutovat také o významu a vlivu různých lokálních komplikací na prognózu^{20, 21}.

Dalším problémem Atlantské klasifikace bylo, že neobsahovala jasná radiologická kritéria při popisu patomorfologických nálezů na současných zobrazovacích metodách, zejména CT. Atlantská klasifikace obsahovala základní charakteristiky jednotlivých zavedených lokálních komplikací, nicméně se ukázalo, že jejich výklad je mezi odborníky i radiology různý a termíny se používaly nekonstantně a neuniverzálně, čímž docházelo snadno k omylům v zařazení jednotlivých komplikací. Studie skupiny Besselink et al. potvrdila velikou diskrepanci mezi nálezy jednotlivých radiologů u toho samého setu pacientů a následně se otevřela diskuze o možnostech změny terminologie a pravidel popisu radiologických nálezů^{22, 23, 24, 25}.

Rovněž se již mnoho let diskutovalo o pravděpodobné existenci dalších podskupin pacientů v rámci těžké AP podle Atlantské klasifikace, kteří mají odlišnou prognózu. Skupina Vege et al. popsala skupinu pacientů s nekrotizující AP, kteří nerozvinuli orgánové selhání, která měla prognózu blížíící se lehké AP, 2%, nicméně délka hospitalizace i počet dní na jednotce intenzivní péče u nich dalece přesahovala délku u pacientů s lehkou AP²⁶. Tahle podskupina

pacientů byla potvrzena v následných studiích^{27, 28}. Skupina kolem Petrova et. al začala současně poukazovat na další možnou entitu v rámci podskupin tíže a to pacienty s infikovanými lokálními komplikacemi, kteří se projevovali vysokou mírou úmrtnosti ve studiích^{29, 30, 31, 32}. Otevřela se tak diskuse o tom, kolik stupňů tíže AP by mělo být zavedeno, a jak je definovat.

Všechny tyto nově sledované aspekty vedly k jednoznačné potřebě revize původní atlantské klasifikace, která sloužila odborníkům v oblasti výzkumu i lékařům 20 let.

5.4 Revidovaná atlantská klasifikace 2012

Revize Atlantské klasifikace vznikla po několika kolech korekcí iniciálního konceptu na základě připomínek ze strany 11 mezinárodních pankreatologických společností³³. Nešlo tak jako dříve o mezinárodní setkání expertů, ale o postupnou revizi původního konceptu nové klasifikace a postupnému budování konsenzu online mezi předními světovými experty v oblasti pankreatologie, které započalo v roce 2008. Většina připomínek přitom byla zakomponována do původního návrhu a definitivní verze byla publikována v roce 2012.

Revidovaná klasifikace nově ustanovuje podmínky ke stanovení diagnózy AP, kdy je potřeba splnit 2 ze 3 kritérii:

- 1) trvalá, silná bolest epigastria s náhlým začátkem
- 2) sérová lipáza (nebo amyláza) zvýšená na hodnotu 3 krát převyšující horní referenční mez
- 3) charakteristické známky pro AP na CECT popřípadě MRI nebo transabdominálním sonografickém vyšetření

Nově je také definován "začátek AP" při začátku bolestí břicha. Interval mezi počátkem bolestí a příjmem k hospitalizaci by měl být zaznamenán v dokumentaci.

Podle patomorfologie je AP rozdělena na intersticiálně edematickou formu a nekrotizující formu. Intersticiálně edematická forma se vyznačuje zvětšením a prosáknutím pankreatu, rovněž se kolem pankreatu může nacházet jisté množství tekutiny. Nekrotizující forma se vyznačuje přítomností pankreatické anebo peripankreatické nekrózy. Nekróza v extrapancreatické lokalizaci tak byla začleněna společně s nekrózou pankreatické tkáně. Zdůrazněn je poznatek, že pankreatická nekróza se vyvíjí v průběhu několika dní od počátku onemocnění, nemusí proto být na časném zobrazovacím vyšetření hned zřejmá a za nekrózu

by měl být definitivně označen teprve nález výpadků sycení na CECT po prvním týdnu trvání nemoci. Nekróza se může či nemusí v průběhu onemocnění infikovat, infekci je možné diagnostikovat pomocí přítomnosti bublin plynu na CECT anebo pomocí FNA a mikrobiologického vyšetření aspirátu. Po infekci peri/pankreatické tkáně by se mělo aktivně pátrat vzhledem ke zvýšené morbiditě i mortalitě a nutnosti antibiotické terapie a pravděpodobně také dalších intervencí.

Průběh AP je rozdělen na časnou a pozdní fázi. Časná fáze je ohraničena prvním týdnem, ale může přecházet i do druhého týdne od počátku AP. Je charakterizovaná zánětlivými pochody, které se mohou manifestovat jako SIRS, s jehož prodlouženým trváním hrozí rozvoj orgánového selhání. Orgánové selhání je hlavní determinantou tíže AP v průběhu časně fáze AP. Pozdní fáze je charakterizována pokračováním SIRS anebo orgánového selhání a/nebo rozvojem lokálních komplikací. Z definice tedy nastává pouze u těžké anebo středně těžké AP.

5.4.1 Orgánové selhání

Hodnotí se tři orgánové systémy: kardiovaskulární, respirační a ledviny. Je definováno jako 2 a více bodů modifikovaného Marshallova skórovacího systému³⁴, který je preferován před SOFA systémem (viz příl.4. a 5.).

5.4.2 Definice lokálních komplikací

Lokální komplikace jsou nově definovány podle radiologických nálezů a rozděleny podle 2 hlavních kritérií; přítomnosti solidní složky a radiologicky identifikovatelné reaktivní stěny.

- 1) akutní peripankreatická tekutinová kolekce (APFC) - vzniká v rámci edematózně intersticiální pankreatitidy, není ohraničena stěnou a má čistě tekutinový obsah
- 2) pankreatická pseudocysta - komplikace edematózně intersticiální AP, vyznačuje se opět čistě tekutinovým obsahem a radiologicky identifikovatelnou stěnou z granulomatózně fibrotické tkáně, která se obvykle vyvíjí s časovým odstupem 4 týdnů od počátku onemocnění. Při aspiraci obsahu je většinou nalezena na amylázy bohatá tekutina, pseudocysta se může rozvinout v návaznosti na přerušovaný ductus pancreaticus.

3) akutní nekrotická kolekce (ANC) - kolekce různého tvaru, která obsahuje variabilní množství neviabilní solidní nekrotické tkáně a tekutiny. Není ohraničena stěnou.

4) walled-off pankreatická nekróza - opět navazuje na nekrotizující pankreatitidu, je to zralá ohraničená kolekce peri/pankreatické nekrotické tkáně, která se vyvíjí v průměru s odstupem 4 týdnů.

K identifikaci solidního obsahu kolekcí, není CECT ideální metodou, autoři proto doporučují verifikaci pomocí dalšího zobrazovacího vyšetření (MRI, transabdominální anebo endoskopické sonografické vyšetření).

5.4.3 Klasifikace tíže AP

AP je podle revidované atlantské klasifikace rozdělena do tří stupňů tíže:

1) Lehká AP - pacienti bez orgánového selhání a bez lokálních komplikací. Mortalita je v této skupině velmi nízká.

2) Středně těžká AP - vyznačuje se přítomností tranzientního orgánového selhání (orgánové selhání, které netrvá déle než 48 hodin) a/nebo lokálními komplikacemi a /nebo systémovými komplikacemi. Lokální komplikace zahrnují tekutinové, anebo nekrotické kolekce. Systémové komplikace zde zahrnují exacerbace chronických onemocnění.

3) Těžká AP - se vyznačuje perzistentním orgánovým selháním (trvajícím déle než 48 hodin), které zařazení do této skupiny podmiňuje.

Tabulka 5.2 zobrazuje schematické rozdělení stupňů tíže AP podle revidované Atlantské klasifikace.

Tabulka 5.2: Stupně tíže AP podle revidované atlantské klasifikace (2012)

Lehká AP	Středně těžká AP	Těžká AP
bez orgánového selhání A bez lokálních komplikací A bez systémových komplikací	tranzientní orgánové selhání (≤48hodin) A/NEBO lokální komplikace A/NEBO systémové komplikace	perzistentní orgánové selhání (>48hodin)
orgánové selhání - alespoň 1 splněná podmínka (≥2body podle modifikovaného Marshallova skóre):	<ul style="list-style-type: none"> * respirace (PaO₂/FiO₂ ≤ 300) * oběh (systol. TK < 90 mm Hg, bez odpovědi na tekutiny) * ledviny (kreatinin ≥ 170 μmol/l) 	
lokální komplikace:	<ul style="list-style-type: none"> * APFC(akutní tekutinové kolekce) * ANC (akutní nekrotické kolekce) * pankreatická pseudocysta * walled-off nekróza 	
systémové komplikace:	* exacerbace chronických onemocnění	

5.5 Na determinantech založená klasifikace tíže akutní pankreatitidy

Ve stejné době, když vznikala revidovaná atlantská klasifikace, objevila se rovněž klasifikace jiná, do jisté míry konkurenční, zabývající se ale pouze čistě stupni tíže AP³⁵. Její autoři zvolili cestu průzkumu elektronickou cestou. Oslovili se spornými otázkami přes 528 odborníků, kteří se v letech 2006-2010 podíleli na výzkumu v oblasti pankreatologie a obdrželi odpověď od 240 ti z nich ze 49 krajín a všech světadílů. Následně byla pracovní verze klasifikace projednávána na konferenci Mezinárodní asociace pankreatologie v r.2011 v Kochi, Indie.

Klasifikace je založena na dvou hlavních determinantech: 1) orgánovém selhání a 2) peri/pankreatické nekróze. Orgánové selhání může být transientní, anebo perzistentní, nekróza může být sterilní, anebo infikovaná. Kombinací přítomnosti anebo nepřítomnosti těchto dvou determinant je pak stanoven individuální stupeň tíže AP u pacienta. "

Systémovou determinantou je zde orgánové selhání. To je určováno u tří relevantních orgánových soustav zvláště, kardiovaskulární, respirační a renální. Jako přítomnost orgánového selhání se hodnotí dosažení dvou bodů podle skóre SOFA alespoň v jedné z hodnocených orgánových soustav. Dále se hodnotí délka trvání orgánového selhání; tranzientní do 48hodin a perzistentní nad 48 hodin.

Lokální determinantou je peri/pankreatická nekróza. Ta je definována jako jakákoliv část neviabilní tkáně v oblasti pankreatu nebo okolí, tuhá anebo částečně zkapalněná. Infikovaná nekróza může být potvrzena třemi způsoby: 1) přítomností bublin plynu v oblasti pankreatu anebo okolí na CT vyšetření, 2) pozitivní mikrobiologická kultura z aspirace nekrózy pod radiologickou kontrolou, 3) pozitivní mikrobiologická kultura obdržená z tkáně po první drenáži či nekrosektomii. Pro lokální determinantu tíže se mezi lokálními komplikacemi autoři rozhodli právě pro nekrózu z důvodu nejlepšího zmapování této komplikace ve studiích a naopak poměrně neznámého významu ostatních možných lokálních komplikací (čistě tekutinové kolekce, pseudocysty) kvůli nedostatečným poznatkům z dosavadního výzkumu. Nekróza peri/pankreatické tkáně je jakákoliv nesyťící se oblast tkáně v oblasti pankreatu a okolí na kontrastním CT vyšetření.

Zařazení pacienta do skupiny tíže podle přítomnosti a typu dvou hlavních determinant uvádí tabulka 5.3.

Tabulka 5.3: Na determinantech založená klasifikace- určení tíže AP:

	lehká AP	středně těžká AP	těžká AP	kritická AP
peri/pankreatická nekróza	Ne	Sterilní	infikovaná	infikovaná
	A	A/NEBO	NEBO	A
orgánové selhání	Ne	Tranzientní	perzistentní	perzistentní
Orgánové selhání (≥2 bodů SOFA skóre pro alespoň jeden ze systémů/alespoň jedna z podmínek):			* potřeba inotropní léčby * kreatinin ≥ 171 μmol/l * PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg(≤ 40kPa)	

Reference:

- ¹ Frey CF. Classification of Pancreatitis: State-of-the-Art. *Pancreas*. 1986;1(1):62-68.
- ² Fitz RH. Acute pancreatitis: a consideration of pancreatic hemorrhage, hemorrhagic, suppurative and gangrenous pancreatitis, and of disseminated fat necrosis. *Boston Med Surg J*. 1889;120:181-188.
- ³ Woolsey G. VIII. the diagnosis and treatment of acute pancreatitis. *Ann Surg*. 1903;38(5):726-735.
- ⁴ Sarles H. Proposal adopted unanimously by the participants of the symposium on pancreatitis at Marseille, 1963. *Bib/ Gastroenterol*. 1965;7:VII-VIII.
- ⁵ Janowitz HD. The variety of pancreatic disease. *Am J Dig. Di. s* 1957; 2:41-2.
- ⁶ Howard JM, Jorden GL, eds. Classification of pancreatitis. In: *Surgical diseases of the pancreas*. Philadelphia, USA: Lippincott; 1960
- ⁷ White, TT. *Pancreatitis*. Baltimore, USA: Williams and Wilkins, 1966:2 14.
- ⁸ Blumenthal HT, Probststein JG. *Pancreatitis; A clinical-pathologic correlation*. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 1959.
- ⁹ Dítě P, Novotný I, Jelšíková M, et al. Klasifikace akutní pankreatitidy. *Gastroenterol. prax*. 2012; 11 (2): 82-84.
- ¹⁰ Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut*. 1984;25(7):756-759.
- ¹¹ Singer MV, Gyr K, Sarles H. Revised classification of pancreatitis. *Gastroenterology*. 1985;89:683-5.
- ¹² . Sarles H, Adler G, Dani R, et al. The pancreatitis classification of Marseilles-Rome 1988. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* . 1989; 24(6):641-642.
- ¹³ Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. summary of the international symposium on acute pancreatitis, atlanta, ga, september 11 through 13, 1992. *Arch Surg*. 1993;128(5):586-590.
- ¹⁴ Bollen, T, Besselink M, van Santvoort H, Gooszen H, van Leeuwen M. Toward an Update of the Atlanta Classification on Acute Pancreatitis: Review of New and Abandoned Terms. *Pancreas*. 2007; 35(2):107-113.
- ¹⁵ Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol*. 2007;13:5043-5051.
- ¹⁶ Johnson CD, M Abu-Hilal M . Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Pancreas. Gut* 2004; 53:1340-1344.
- ¹⁷ UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut*. 2005;54 (3) : 1-9.
- ¹⁸ McKay CJ; Buter A.. *Natural History of Organ Failure in Acute Pancreatitis*. *Pancreatol*. 2003;3(2):111-4.
- ¹⁹ Mole DJ, McClymont KL, Lau S, et al. Discrepancy between the extent of pancreatic necrosis and multiple organ failure score in severe acute pancreatitis. *World J Surg*. 2009;33(11):2427-32.
- ²⁰ Sakorafas GH, Tsiotos GG, Sarr MG. Extrapankreatic necrotizing pancreatitis with viable pancreas: a previously under-appreciated entity. *J Am Coll Surg*. 1999;188:643-8.
- ²¹ Bollen TL, Singh VK, Maurer R, et al. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:612-19.
- ²² Besselink MGH, van Santvoort HC, Bollen TL, et al. Describing computed tomography findings in acute necrotizing pancreatitis with the atlanta classification: An interobserver agreement study. *Pancreas*. 2006; 33(4): 331-335.
- ²³ Van Santvoort HC, Bollen TL, Besselink MG, et al. Describing peripancreatic collections in severe acute pancreatitis using morphologic terms: An international interobserver agreement study. *Pancreatol*. 2008; 8(6): 593-9.
- ²⁴ Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *Br J Surg*. 2008;95:6-21.
- ²⁵ Bollen TL, Besselink MG, van Santvoort HC, Gooszen HG, van Leeuwen MS. Toward an update of the atlanta classification on acute pancreatitis: review of new and abandoned terms. *Pancreas*. 2007;35:107-113.
- ²⁶ Vege SS, Gardner TB, Chari ST, et al. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: A case for revising the atlanta classification to include "moderately severe acute pancreatitis". *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):710-715.
- ²⁷ Talukdar R, Vege SS, Chari ST et al. Moderately severe acute pancreatitis: a prospective validation study of this new subgroup of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2009;9:434.
- ²⁸ De-Madaria E, Soler G, Martinez J et al. Update of the Atlanta classification of severity of acute pancreatitis: should a moderate category be included? *Pancreatol* 2009;9:433-434.
- ²⁹ Büchler MW, Gloor B, Müller CA et al. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg*. 2000;232:619-626.
- ³⁰ Lytras D, Manes K, Triantopoulou C et al. Persistent early organ failure: defining the high-risk group of patients with severe acute pancreatitis? *Pancreas*. 2008;36:249-254.

-
- ³¹ Le Mée J, Paye F, Sauvanet A, et al. Incidence and reversibility of organ failure in the course of sterile or infected necrotizing pancreatitis. *Arch Surg*. 2001;136:1386–1390.
- ³² Petrov MS, Windsor JA Classification of the Severity of Acute Pancreatitis: How Many Categories Make Sense? *Am J Gastroenterol*. 2010; 105:74–76.
- ³³ Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis 2012: Revision of the atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-111.
- ³⁴ Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995;23:1638–52.
- ³⁵ Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg*. 2012; 256(6), 875-880.

6.Epidemiologie akutní pankreatitídy

6.1 Incidence a dopad na zdravotní systémy

AP je nejčastějším onemocněním slinivky břišní a také onemocněním, které je na vzestupu. Jedny z prvních studií, pokoušejících se monitorovat epidemiologii AP, vznikaly od 50. a 60. let 20.století zejména ve Velké Británii a ve Spojených Státech Amerických. Například studie z Bristolu, která monitorovala výskyt AP od r.1950 do r.1967, zaznamenala postupný nárůst incidence od 50.let až k vrcholu, který se vyskytoval mezi lety 1961 až 1964¹. V stejné studii pak bylo pokračováno i v následujících 20 letech a v r. 1985 byla publikována další data s opětovným nárůstem v incidenci tentokrát o 26%². Podobný trend byl zaznamenán také v USA³. Ve stejné době byla publikována i další práce ze Skotska, kdy od r.1961 do 1985 došlo dokonce k sedminásobnému nárůstu počtu případů AP, zatímco populace Skotska v této době přitom zůstávala stabilní⁴. Rovněž ve studii z Finska, která sledovala počet epizod AP u hospitalizovaných pacientů, došlo mezi lety 1970-1989 k nárůstu onemocnění a to zejména u mužů. Jaakola et al. rovněž prokázal korelaci těchto dat s nárůstem požívání alkoholu ve společnosti ve stejném období, a také korelaci s trendy hospitalizací pro jaterní cirhózu a cholelithiázu⁵. Podobný nárůst v počtu hospitalizací pro AP mezi lety 1970-1985 zaznamenal také v Německu⁶. Tyto prvotní zrusty incidence je možno připisovat zvýšenému zájmu o onemocnění ve 40. a 50. letech současně s narůstající dostupností biochemických testů, spíše než by šlo o epidemický nárůst počtu onemocnění. Například v r.1970 byl v Evropě a postupně i v celém světě rozšířen jeden široce dostupný jednoduchý test na krevní amylázu – Phadebas⁷, který ve své době zesnadnil diagnostikování AP v nemocnicích. Incidence jako taková vždy úzce souvisí s možnostmi diagnostiky a dostupností zdravotní péče. U AP se jedná zejména o dostupnost a rozšířenost krevních testů pankreatických enzymů, dostupnost zobrazovacích vyšetření a v neposlední řadě na počtu pitvaných zemřelých. Několik

studii ukázalo, že AP prvně diagnostikovaná z autopsie u pacientů zemřelých jak doma, tak i v nemocnici není výjimkou, ale jedná se o poměrně významný podíl^{8,9}.

V dalších obdobích od 80.let, kdy se diagnostické metody přestaly zásadně měnit, ovšem sledujeme rovněž nárůst incidence AP. Eland et al. provedl populační studii v Nizozemí v období mezi 1985 a 1995 a zaznamenal nárůst v incidenci z 12 na 16 případů/100tis. obyvatel¹⁰. Další studie v Dánsku rovněž zaznamenala nárůst mezi lety 1985-2000, podílel se na ní zejména nárůst v incidenci AP u žen, kde dokonce překročila incidenci u mužů. Incidence se zde celkově nyní pohybuje ve vyšších číslech než v Nizozemí či Velké Británii, v roce 2000 byla celkem 37,8 /100tis.obyvatele¹¹. Zajímavá je rovněž studie Lindkvista et al., která monitorovala incidenci včetně etiologie ve Švédském Malmö mezi lety 1985-1999. Incidence AP v tomto období celkově vzrostla, nicméně podílela se na tom pouze biliární AP, zatímco incidence alkoholické AP poklesla. Pokles v incidenci alkoholické AP byl korelován s poklesem hospitalizací pro delirium tremens a s poklesem alkoholické konzumace. Nárůst biliární AP opět koreloval zase s nárůstem počtu hospitalizací pro cholelitiázu¹². Populační studie z Kalifornie rovněž ukázala nárůst incidence a to z 33 na 44 případů/100tis.obyv. mezi lety 1994-2001. Nárůst byl zaznamenán zejména u biliární AP¹³. Veliká populační studie z USA publikovaná Fagenholzem et al., mapující období mezi 1.1988-2001 ukázala významný vzrůst incidence během sledovaného období mezi 1.1988-2001. Incidence AP v USA celkově dosahuje vyšších hodnot, než ve většině studií z Evropy¹⁴. Goldacre et al. publikoval práci hodnotící incidenci AP v jižní Anglii s nárůstem v incidenci mezi lety 1965 až 1999¹⁵. Spekuluje přitom, že nárůst může být částečně reflektovat nárůst v alkoholické konzumaci. Další anglická nedávno publikovaná studie opět potvrzuje vzrůstající trend incidence za poslední desetiletí a to zejména u mladých žen, vzrůst alkoholické AP je přitom propojen se sociální deprivací¹⁶. Zdá se tedy, že v recentním nárůstu incidence stojí do jisté míry také nárůst v etiologických faktorech. Několik studií potvrdilo také nárůst v incidenci AP u dětí, i když je zde onemocnění vzácnější a etiologicky jinak rozložené^{17,18,19}. Všechny doposud uvedené studie měly zatím uniformní trend zvyšující se incidence, nicméně existují i výjimky, kde zvyšující se incidence nebyla potvrzena. Například studie z Islandu, za poslední desetiletí nenalezla signifikantní nárůst incidence celkově ani v jednotlivých etiologických subkategoriích i

přes udávaný nárůst alkoholické konzumpce²⁰. Několik dalších studií nepotvrdilo nárůst v incidenci^{21, 22}, jedna dokonce zaznamenala mírný pokles²³, nicméně často se zde jedná spíše o menší lokální studie s poměrně malým počtem zahrnutých pacientů. Celkově tedy výzkumy naznačují téměř jednomyslně vzrůstající incidenci a tedy i potřebných výdajů na péči o nemocné. Jedna studie z USA z roku 2007 vyčísluje roční výdaje na péči o pacienty s AP na 2 biliony dolarů ročně, ty jsou ještě vyšší u starších nemocných z důvodu prodloužené hospitalizace²⁴. Současně střední výdej na jeden den hospitalizace pro nemocného s AP v USA tato studie uvádí 1670\$. Jeden z hlavních rizikových faktorů pro rozvoj AP opakovaně zdůrazňovaný epidemiologickými studiemi je věk. Stárnoucí populace v mnoha zemích Evropy společně s dalšími faktory podporujícími AP a k tomu malý pokrok ve specifické terapii tohoto onemocnění předpokládá, že celková zátěž zdravotnických systémů z důvodu AP bude nadále vzrůstat. Přitom prostředky vynaložené jak na výzkum, tak na časnou diagnostiku a léčbu tohoto onemocnění je možno pokládat za dobře vynaložené vzhledem k tomu, že při přežití těžké AP se většina pacientů vrací do plnohodnotného života i pracovního života a délka dožití není oproti běžné populaci prokazatelně snižena²⁷.

6.2 Mortalita:

Zatímco incidence je vyjadřována z definice klasicky jako roční počet výskytů onemocnění na 100 tisíc obyvatel (popř. násobky či zlomky), mortalita je často vyjádřena jako podíl z počtu onemocnění. Jak uvádíme výše, incidence ve většině studií mírně anebo výrazněji stoupá, ale v moratlitě nejsou uváděné výsledky tak jednoznačné. A tak klesající podíl zemřelých neříká ještě nic o absolutních počtech zemřelých. Může navozovat dojem pokroků v léčbě onemocnění, ale zejména při rostoucí incidenci může být celkový roční počet zemřelých stejný nebo dokonce vyšší oproti minulosti. Takto to můžeme vysledovat např. ve studiích McKay et al²⁵. Zvýšená incidence zde může být následkem lepšího diagnostikování a zachytu lehkých forem onemocnění, zatímco těžká AP zůstává stejným nebo rostoucím zdravotním problémem a tím i zdrojem zátěže pro zdravotní systém. Většina studií odkazující na trendy mortality v časovém rozmezí, podle

definice jako počet úmrtí způsobených onemocněním na 100 tis. obyvatel, ukazuje velmi stabilní hodnoty úmrtí jen s malými a nevýznamnými fluktuacemi v čase^{10, 15, 26, 27, 28}. Mortalita uváděná ve formě podílu úmrtí ze všech zaznamenaných případů dosahuje ve studiích od 3-20% a opět do velké míry odráží to, nakolik je úspěšný záchyt všech i lehkých forem onemocnění. Někdy bývá uvedena ještě hodnota podílu úmrtí u těžké AP, pohybuje se kolem 10 - 50% a je závislá zejména na individuální definici tíže v konkrétní studii. V době, kdy existuje několik různých klasifikačních systémů posouzení tíže zároveň, je pochopitelné, že se budou definice v různých studiích lišit.

Zajímavé je také srovnání identifikovaných rizikových faktorů ať už tíže anebo mortality v jednotlivých studiích. Nejčastějším je věk. Přestože některé studie jej jako rizikový faktor nepotvrdily z mnoha věk vyplívá jako jasný rizikový faktor jak incidence, tak mortality na AP²⁹. Frey a spolupracovníci stanovili za silné rizikové faktory úmrtí právě věk a také dvě, anebo více komorbidit³⁰. Mezi další rizikové faktory incidence AP byly zaznamenány mimo jiné celiakie³¹, HIV, to zejména kvůli imunosupresi a používání některých antiretrovirálních léků³²

Diabetes mellitus byl Sennem a spolupracovníky nalezen jako rizikový faktor těžkého průběhu AP, ale překvapivě ne vyšší mortality u pacientů³³. Riziko rozvoje AP stoupá také s používáním některých léků (azathioprin, merkaptopurin, leflunomid, mesalazin, fenofibrát, ACE inhibitory, furosemid, hydrochlorthiazid, estrogeny) včetně některých fytofarmak (kořen kozíku lékařského)^{34, 35}. Za další rizikový faktor spojený s horším průběhem a prognózou byl v několika pracích včetně metaanalýz označen také body mass index^{36, 37}. Co se týče samotné etiologie AP a její svázanosti s horším či lepším průběhem nemoci a prognózou se vede hodně diskuzí, mnoho studií ukazuje vyšší mortalitu a podíl těžkých AP u alkoholické anebo idiopatické AP oproti biliární. Nicméně toto téma je náročné správně posoudit, již i vzhledem k tomu, že například největší podíl nediodagnostikovaných AP je právě alkoholické etiologie a tudíž jsou čísla vyjadřující podíl těžké AP a úmrtí u této etiologie zklreslená.

6.3 Etiologie

Rozdělení nejzastoupenějších etiologií AP se liší podle geografické polohy, ale mění se rovněž v čase. Například studie mapující epidemiologické údaje o AP v jedné instituci v němemckém Göttingenu zaznamenala od 60.let změnu nejzastoupenější etiologie z biliární na alkoholickou AP³⁸. Další ze starších studií v Britském Bristolu uvádí vzrůst alkoholické etiologie AP, ten je pak potvrzen i v navazující studii mapující populaci od 60. do 80.let^{1,2}. Naopak nedávná studie, zaměřená na mladé pacienty z Dánska od Joergessen et al. uvádí ve sledovaném období trend k poklesu alkoholické a nárůst biliární AP³⁹. Alkohol jako vedoucí etiologie se projevila ve studiích z Japonska⁴⁰, Maďarska, Francie⁴¹, Jižní Afriky²³ a v některých částech Taiwanu⁴² a Polska⁴³. Těsná nebo mírná predominance biliární pankreatitidy se pak vyskytuje v některých studiích z Polska⁴⁴, Německa⁴¹, USA¹³ a také v pražské multicentrické studii z 90.let⁴⁵. Rovněž naše studie potvrdila mírnou predominanci biliární AP u pacientů z regionů Jižní Moravy⁴⁶. Jednoznačná převaha biliární etiologie pak byla zaznamenána ve studiích z Velké Británie^{1,2,26}, Islandu²⁰, Švédska⁹, Norska⁴⁷, Itálie, Chorvatska, Řecka⁴¹, Číny⁴⁸ a v České republice, v přehledu publikovaném z Olomouce⁴⁹.

Reference:

-
- ¹ Trapnell JE, Duncan EHL. Patterns of incidence in acute pancreatitis. *Br Med J*. 1975; 11:179–183.
 - ² Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RCN. Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. *Gut*. 1985; 26:724–729.
 - ³ O'Sullivan JN, Nobrega FT, Morlock CG, Brown AL, Bartholomew LG. Acute and chronic pancreatitis in Rochester, Minnesota, 1940–1969. *Gastroenterology*. 1972; 62:373–379.
 - ⁴ Wilson C, Imrie CW. Changing patterns of incidence and mortality from acute pancreatitis in Scotland, 1961–1985. *Br J Surg*. 1990; 77:731–734.
 - ⁵ Jaakkola M, Nordback I. Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989. *Gut*. 1993; 34:1255–1260.
 - ⁶ Lankisch PG, Schirren CA, Schmidt H, Schönfelder G, Creutzfeldt W. Etiology and Incidence of Acute Pancreatitis: A 20-Year Study in a Single Institution. Division of Gastroenterology and Endocrinology, Department of Medicine, University of Göttingen, FRG *Digestion* 1989;44:20–25.
 - ⁷ Imrie CW, McKay CJ. Incidence, mortality rate and underdiagnosis of acute pancreatitis. In: *Pancreatic Disease*; Springer London, 1999: 57-64.
 - ⁸ Andersson B, Ansari D, Andersson E, et al. Fatal acute pancreatitis occurring outside of the hospital: clinical and social characteristics. *World J Surg*. 2010; 34: 2286-2291.
 - ⁹ Appelros S, Borgstrom A. Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over years in a defined urban population in Sweden. *Brit J Surg*. 1999;86:465-470
 - ¹⁰ Eland IA, Sturkenboom MJCM, Wilson JHP, Stricker BC. Incidence and mortality of acute pancreatitis between 1985 and 1995. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2000; 35(10): 1110-1116.

- ¹¹ Floyd A, Pedersen L, Lauge Nielsen G, Thorlacius-Ussing O, Sorensen HT. Secular trends in incidence and 30-day case fatality of acute pancreatitis in North Jutland County, Denmark. A register-based study from 1981–2000. *Scand J Gastroenterol*. 2002; 37:1461–1465.
- ¹² Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Borgström A. Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: Is there really an increase? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004; 2(9): 831–837.
- ¹³ Frey CF, Zhou H, Harvey D, White R. The Incidence and Case-fatality Rates of Acute Biliary, Alcoholic and Idiopathic Pancreatitis in California, 1994–2001. *Pancreas*. 2006;33(4):336–344.
- ¹⁴ Fagenholz PJ, Castillo CF-D, Harris NS, et al. Increasing United States Hospital Admissions for Acute Pancreatitis, 1988–2003. *Ann Epidemiol*. 2007; 17: 491–491.
- ¹⁵ Goldacre MJ, Roberts ER. Hospital admission for acute pancreatitis in an English population, 1963–98: database study of incidence and mortality. *BMJ*. 2004;328:1466–9.
- ¹⁶ Roberts SE, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans PA. The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013; 38(5):539–548.
- ¹⁷ Larrosa A, Sánchez C, Villa A, Macías R, Martínez E. Increasing incidence of acute pancreatitis and recurrent pancreatitis as an emergent syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2006;43(4):31.
- ¹⁸ Lopez MJ. The changing incidence of acute pancreatitis in children: A single-institution perspective. *J Pediatr* 2002;140:622–4.
- ¹⁹ Nydegger A, Heine RG, Ranuh R, Gegati-Levy R, Cramer J, Oliver MR. Changing incidence of acute pancreatitis: 10-year experience at the Royal Children’s Hospital, Melbourne. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 22:1313–1316.
- ²⁰ Vidarsdottir H, Möller P, Vidarsdottir H, Thorarinsdottir H, Björnsson E. Acute pancreatitis: a prospective study on incidence, etiology, and outcome. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2013;25(9):1068–1075.
- ²¹ Shen HN, Lu CL, Li CY. Epidemiology of first-attack acute pancreatitis in Taiwan from 2000 through 2009: a nationwide population-based study. *Pancreas*. 2012;41:696–702.
- ²² Stimac D, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnica I, et al. Epidemiology of acute pancreatitis in the north Adriatic region of Croatia during the last ten years. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013.
- ²³ Chamisa I, Mokoena T, Luvhengo T, et al. Changing pattern of incidence, aetiology and mortality from acute pancreatitis at Kalafong Hospital, Pretoria, South Africa, 1988–2007: A retrospective evaluation. *East & Central African Journal of Surgery*. 2010, 15(1): 35–39.
- ²⁴ Fagenholz PJ, Fernandez-del Castillo C, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo Jr. CA. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States. *Pancreas*. 2007; 35(4): 302–307.
- ²⁵ McKay CJ, Evans S, Sinclair M, Carter CR, Imrie CW. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984–1995. *Brit J Surg*. 1999;86:1302–1305.
- ²⁶ Robert SE, Williams JG, Meddings D, Goldacre MJ. Incidence and case fatality for acute pancreatitis in England: geographical variation, social deprivation, alcohol consumption and aetiology – a record linkage study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:931–941.
- ²⁷ Neoptolemos JP, Raraty M, Finch M, Sutton R. Acute pancreatitis: the substantial human and financial costs. *Gut*. 1998;42: 886–91.
- ²⁸ Mann DV, Hershman MJ, Hittinger R, Glazer G. Multicentre audit of death from acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1994;81:890–3.
- ²⁹ Gardner TB, Vege SS, Chari ST, et al. The Effect of Age on Hospital Outcomes in Severe Acute Pancreatitis. *Pancreatology*. 2008;8: 265–270.
- ³⁰ Frey C, Zhou H, Harvey D, White RH. Co-morbidity is a Strong Predictor of Early Death and Multi-organ System Failure among Patients with Acute Pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. 2007; 11:733–742.
- ³¹ Sadr-Azodi O, Sanders DS, Murray JA, Ludvigsson JF. Patients with Celiac Disease Have an Increased Risk for Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(10):1136–1143.
- ³² Riedel DJ, Gebo KA, Moore RD, Lukas GM. A Ten-Year Analysis of the Incidence and Risk Factors for Acute Pancreatitis Requiring Hospitalization in an Urban HIV Clinical Cohort. *AIDS Patient Care STDS*. 2008;22(2):113–121.
- ³³ Shen HN, Li Lu C, Yi Li C. Effect of Diabetes on Severity and Hospital Mortality in Patients With Acute Pancreatitis: A national population-based study. *Diabetes Care*. 2012;35:1061–1066, 2012.

-
- ³⁴ Douros A, Bronder E, Andersohn F, et al Drug-induced acute pancreatitis: results from the hospitalbased Berlin case-control surveillance study of 102 cases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38: 825–834.
- ³⁵ Lankisch PG, Droge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut.* 1995;37:565-567.
- ³⁶ Bota S, Sporea I, Sirli R., et al. Predictive factors for severe evolution in acute pancreatitis and a new score for predicting a severe outcome. *Annals of Gastroenterology.* 2013; 26(2):156-162.
- ³⁷ Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, de Madaria E, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Obesity Is a Definitive Risk Factor of Severity and Mortality in Acute Pancreatitis: An Updated Meta-Analysis. *Pancreatology.* 2006;6:206–209.
- ³⁸ Lankisch PG, Schirren CA, Schmidt H, Schönfelder G, Creutzfeldt W. Etiology and Incidence of Acute Pancreatitis: A 20-Year Study in a Single Institution. *FRG Digestion.* 1989;44:20–25.
- ³⁹ Joergensen M, Brusgaard K, Crüger DG, Gerdes A-M, Schaffalitzky de Muckadell OB. Incidence, Etiology and Prognosis of First-Time Acute Pancreatitis in Young Patients: A Population-Based Cohort Study. *Pancreatology.* 2010;10:453–461.
- ⁴⁰ Ogawa M, Hirota M, Hayakawa T, et al. Development and Use of a New Staging System for Severe Acute Pancreatitis Based on a Nationwide Survey in Japan. *Pancreas.* 2002; 25(4):325-330.
- ⁴¹ Gullo L, Migliori M, Attila Oláh A, et al. Acute Pancreatitis in Five European Countries: Etiology and Mortality. 2002;24(3):223-227.
- ⁴² Chang MC, Su CH, Sun MS, et al. Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, No. 7, Chung-Shan South Road, Taipei, Taiwan. *Hepato-gastroenterology.* 2003, 50(53):1655-1657.
- ⁴³ Bogdan J, Elsaftawy A, Kaczmarzyk J, et al. Epidemiological characteristic of acute pancreatitis in Trzebnica district. *Pol Przegl Chir.* 2012; 84: 70.
- ⁴⁴ Głuszek S, Kozieł D. Prevalence and progression acute pancreatitis in the Świętokrzyskie Voivodeship population. *Pol Przegl Chir.* 2012; 84: 618-625.
- ⁴⁵ Hubaczova M, Špičák J, Antoš F, Kasalický M, Kostka R, Visokai V. Acute pancreatitis - diagnosis and therapy at four Prague surgical clinics. *Česka a slovenska gastroenterologie a hepatologie.* 2001;55:167-172.
- ⁴⁶ Floreanova K., Dite P, Bojkova M, Kianicka B. Epidemiology of acute pancreatitis in the Czech Republic – the South Moravian region in 2009-2010, *Gastroenterologia Polska.* 2014; 21 (1): 10-16.
- ⁴⁷ Halvorsen F-A, Ritland S. Acute Pancreatitis in Buskerud County, Norway Incidence and Etiology. *Scand J Gastroenterology.* 1996;31(4):411-414.
- ⁴⁸ Bai Y, Jia L, Wang B, et al. Acute pancreatitis in the Guangdong province, China. *Digestion.* 2007;75:74-79.
- ⁴⁹ Prochazka M, Gregar J, Zapletalova J, et al. Akutní pankreatitida - epidemiologická data ve FN Olomouc. *Česka a slovenska gastroenterologie a hepatologie.* 2008; 62: 27.

7. Výsledková část

Cíle:

Cílem prvního projektu bylo validovat revidovanou atlantskou klasifikaci, zhodnotit přínos jejího dělení tíže onemocnění na souboru konsekutivních pacientů s akutní pankreatidou z terciárního centra, rozebrat příčiny úmrtí na akutní pankreatidu a rozdělit je do skupin dle tíže revidované atlantské klasifikace. Dalším cílem bylo ohodnotit předpovědní schopnost tří jednoduchých parametrů (BMI, počtu bílých krvinek a distribuční šíře erytrocytů, stanovených v první den hospitalizace), vzhledem k úmrtí a tíži akutní pankreatitidy.

Cílem druhého projektu bylo ustanovit incidenci akutní pankreatitidy v regionu Jižní Morava, provést rozbor etiologických faktorů akutní pankreatitidy v tomto regionu, určit mortalitu a její vztah k etiologii a věku pacientů. Hodnoceny byly základní klinické informace o etiologii, tíži a terapii akutní pankreatitidy.

7.1 Validace revidované atlantské klasifikace na souboru 159 pacientů s akutní pankreatitidou, rozbor úmrtí a ukazatelé prognózy.

7.1.1 Metody

Data o pacientech hospitalizovaných v FN Brno s diagnózou AP byla prospektivně sbírána v období od 1.1.2009 do 31.12.2010 na gastroenterologické a chirurgické klinice. Diagnóza byla ověřena u všech pacientů osobní revizí dat. Část dat bylo získáno dodatečně pomocí kódů akutní pankreatitidy (MKN-10) v hlavní, nebo vedlejší diagnóze v záznamech za použití nemocniční databáze ve stejném sledovaném období. Jednalo se zejména o data o pacientech z kliniky anesteziologicko-resuscitační péče a databáze zemřelých z této kliniky a data nemocných z ostatních interních klinik, kteří se během své hospitalizace nedostali na oddělení, kde byla data prospektivně sbírána.

Diagnóza akutní pankreatitidy byla stanovena na základě splnění alespoň dvou ze tří následujících kritérií: 1) klinický obraz evokující ataku AP, bolesti v epigastriu, nevolnost popř. zvracení. 2) hladina sérové amylázy a/nebo lipázy 3krát vyšší než horní referenční mez, 3) obraz AP popsáný radiologem na kontrastním CT břicha.

U pacientů byly zaznamenány základní údaje jako věk, pohlaví a BMI, dále anamnestické údaje (časový interval od začátku příznaků, komorbidita z pohledu možných etiologických faktorů), výsledky základních laboratorních testů, zobrazovacích vyšetření a případných dalších vyšetření. Byl sledován a zaznamenáván průběh onemocnění a hospitalizace, rozvoj

orgánového selhání, vznik a vývoj lokálních komplikací podle použitých zobrazovacích metod. Nález infikovaných kolekcí pankreatu a okolí dle mikrobiologického stěru z první punkce, anebo peroperačně byl rovněž zaznamenán. Sledovány byly terapeutické výkony včetně provedené časně ERCP, všechny operace pankreatu a další endoskopické výkony anebo punkce pod radiologickou kontrolou související s původní atakou AP.

U jednotlivých pacientů byla posouzena a přiřazena etiologie AP. Bylo pátráno také po méně častých příčinách AP (např.: tumory, či morfologické abnormality pankreatu, úrazy a operace, léky, infekce, hyperlipidémie, ischemie apod.). Případy, kde nebyla nalezena žádná vysvětlující příčina AP, byly zařazeny do skupiny idiopatické akutní pankreatitidy.

Zaznamenána byla délka první hospitalizace včetně délky hospitalizace předešlé u pacientů přeložených z jiného pracoviště. U zemřelých pacientů byla zaznamenána klinická diagnóza a podle pitevního protokolu stanovena a zaznamenána pravděpodobná příčina úmrtí. U propuštěných pacientů byly sledovány případné opakované hospitalizace z důvodu prvé ataky AP a vývoj komplikací. Zaznamenány byly i další případné intervence vyžadované stavem.

Všechny pacienty jsme rozdělili do kategorií závažnosti AP dle původní Atlantské a dle revidované Atlantské klasifikace. Jednotlivé skupiny pacientů byly následně porovnávány z hlediska podílu úmrtí, celkové délky hospitalizace u pacientů, u kterých nedošlo k úmrtí a počtu provedených intervencí (včetně operačních zákroků a endoskopických popř. transkutánních drenáží vyžadovaných stavem pacienta).

Výsledky u jednotlivých podskupin pacientů podle obou klasifikací byly vyhodnoceny a podrobeny statistickému zpracování. K porovnání výsledků a výpočtu statistické významnosti byl použit Chí kvadrát test dobré shody.

Z možných prognostických ukazatelů bylo vybráno BMI a dva laboratorní parametry krevního obrazu zaznamenané v první den hospitalizace (počet bílých krvinek a distribuční šířka červených krvinek). ROC analýza byla použita k ověření jejich významu v předpovědi prognózy u pacienta.

Hodnota $P < 0.05$ byla považována za statisticky významnou.

Statistická analýza výsledků byla provedena pomocí softwaru IBM SPSS Statistics 22.

7.1.2 Výsledky:

7.1.2.1 Základní charakteristiky:

Do souboru bylo zařazeno 159 pacientů hospitalizovaných s AP v FN Brno v průběhu dvou let (od 1.1.2009 do 31.12.2010). Základní charakteristiky souboru jsou shrnuty v *tabulce 7.1.1*.

Tabulka 7.7.1 Základní charakteristiky souboru:

počet pacientů	159
střední věk (roky, interkvartily)	56 (42,5 - 67,5)
poměr muži/ženy (% mužů/ %žen)	91/68 (57%/43%)
střední věk mužů (interkvartily)	53(40,5 - 66)
střední věk žen (interkvartily)	60 (49,25-77,5)
Průměrné BMI (SD)	27,2 (4,7)
počet dní od počátku příznaků při přijetí (dny, interkvartily)	1(0,5-2)
počet nálezů na diagnostickém sono pankreatu (% celku)	37 (23,3%)
střední délka hospitalizace(dny, interkvartily)	16 (10 - 28)
počet pacientů s recidivou AP v osobní anamnéze (%)	18 (11,3%)
počet zemřelých (%)	19 (11,95%)

Ze 159 pacientů bylo 91 mužů a 68 žen. Průměrný věk v souboru byl 56 let. Průměrný věk mužů byl nižší (52,8 roku) oproti průměrnému věku žen (59,1 let). Průměrné BMI v souboru bylo 27,2. Většina pacientů byla přijata k hospitalizaci v rané fázi onemocnění, medián průměrné doby k přijetí od počátku příznaků byl 1 den. Naprostá většina pacientů prošla diagnostickým ultrasonografickým vyšetřením břicha, nicméně v rané fázi byly na ultrasonografii nalezeny patologické změny pankreatu pouze u 23% pacientů. Zemřelo celkem 19 pacientů, tedy 11,95% pacientů v souboru. Střední délka hospitalizace byla 16 dní. Podle anamnézy pacientů se zaměřením na předchorobí byla pravděpodobná AP v osobní anamnéze zaznamenána u 18 pacientů, což činilo 11,3% souboru.

7.1.2.2 Etiologie:

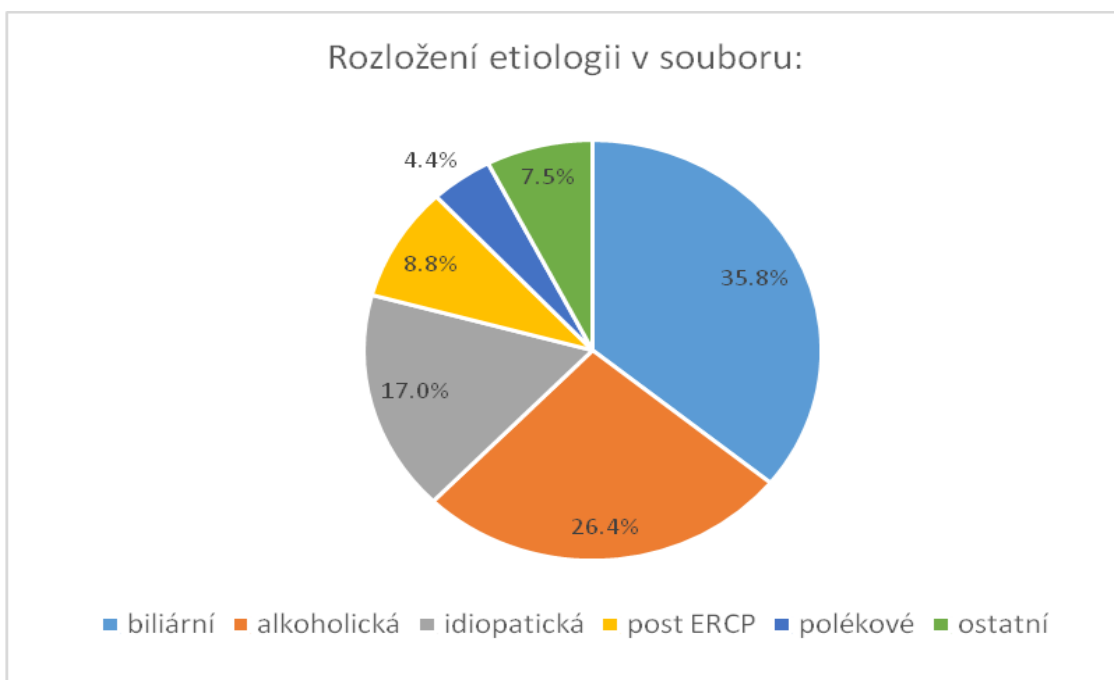
Rozdělením etiologií v souboru provádí *tabulka 7.1.2* a *graf 7.1.1*.

Nejzastoupenější etiologií v souboru byla etiologie biliární: 57 pacientů (35,8%), následována etiologií alkoholickou, kterou mělo 42 pacientů (26,4%). Etiologii nebylo možno určit u 27 (17%) pacientů.

Tabulka 7.1.2 Zastoupení etiologií v souboru:

	počet	%
počet pacientů	159	100,0%
Etiologie:		
Biliární	57	35,8%
Alkoholická	42	26,4%
Idiopatická	27	17,0%
Další	33	20,8%
- z toho:		
post ERCP	14	8,8%
Polékové	7	4,4%
urémie s metabolickým rozvratem	2	1,3%
divertikl Vaterské papily	2	1,3%
Trauma	2	1,3%
Infekce	1	0,6%
pancreas divisum	1	0,6%
fibróza Vaterské papily	1	0,6%
karcinom žlučových cest	1	0,6%
stenóza žlučových cest-blíže neurčená	1	0,6%
ischémie břišní aorty	1	0,6%

Ze zbytku 33 pacientů byly nejčastější určené etiologie post-ERCP (ve 14ti případech) a poléková (v sedmi případech). Po dvou se vyskytla etiologie urémie s metabolickým rozvratem, posttraumatická a divertikl Vaterské papily. Zastoupená farmaka identifikovaná jako etiologické agens při vzniku polékové pankreatitidy byla: tramadol, nimesulid, mesalazin, azathioprin, nitrofurantoin a kombinace antibiotik.



Graf 7.1. 1

7.1.2.3 Úmrtí podle etiologie, věku a terapie:

Podíl úmrtí podle skupin se zvoleným typem terapie odráží do velké míry indikace jednotlivých typů terapií. Zatímco operace pankreatu je jako terapie volena zejména u AP s nejtěžším průběhem v případě, kdy jsou ostatní typy terapie vyčerpány (tzv. "stepp up" přístup¹), podíl úmrtí je rovněž vysoký, zatímco intervence (endoskopické, nebo radiologické) se používají rovněž v řešení lokálních komplikací a ne nutně jenom při bezprostředním ohrožení života. Rovněž podíl úmrtí při použití enterální výživy je lehce nad průměrem. Nicméně pokud bychom se podívali na použití enterální výživy v souboru našli bychom použití u 55% těžké a až 80% středně těžké AP, zatímco jenom u 22% lehké AP.

Podíl úmrtí pacientů podle věku, etiologie a použité terapie zahrnuje **tabulka 7.1.3**.

Tabulka 7.1.3: terapie a podíl úmrtí dle terapie, etiologie a věku

	počet	úmrtí-počet (%)
Terapie:		
Časné ERCP	27	3 (13%)
Operace pankreatu	15	7 (46,7%)
Intervence	26	7 (26,9%)
- radiologické	22	
- endoskopické	3	
- jiné*	1	
enterální výživa	68	9 (13,2%)
Etiologie:		
Biliární	57	7 (12,3%)
Alkoholická	42	1 (2,4%)
Idiopatická	27	6 (22,2%)
Post-ERCP	14	1 (7,1%)
Poléková	7	0 (0%)
Ostatní	12	4 (33,3%)
Věk:		
do 40 let	37	0 (0%)
41-59 let	53	4 (7,5%)
60 let a více	69	15 (21,7%)

* Juraszova operace (pseudocysto-gastro-anastomóza)

Podíl úmrtí se v souboru se významně zvyšoval s věkem nemocných, zatímco mezi jednotlivými etiologickými skupinami byly nalezeny podstatné odlišnosti. Pouze jeden pacient s alkoholickou AP zemřel. Pokud bychom porovnali průměrný věk mezi jednotlivými etiologickými skupinami, zjistili bychom, že v etiologických kategoriích s vyšším průměrným věkem je rovněž vyšší podíl úmrtí.

7.1.2.4 Příčiny úmrtí:

Při bližší analýze úmrtí v souboru jsme zjistili, že většina z nich byla způsobena septickými komplikacemi. Z celkem 19ti úmrtí bylo možno přikládat 4 na vrub orgánového selhání a jeho progresu. Tři úmrtí byla spojena se septickými komplikacemi při prokázaných infikovaných

nekrózách pankreatu, k tomu dalších 8 úmrtí bylo způsobeno septickým stavem (z toho 5 pacientů zemřelo z důvodu bronchopneumonie a 3 na sepsi nejasného původu). Poslední 3 úmrtí byla z jiných příčin: srdeční selhání, plicní embolie a konečné stadium karcinomu žlučových cest.

Při analýze úmrtí v jednotlivých kategoriích závažnosti podle revidované klasifikace, pak u středně těžké AP zemřelo 7 osob. Z toho nepochybně dvě úmrtí souvisela přímo se sepsi z infikovaných lokálních komplikací pankreatitidy, další tři úmrtí souvisela s jinými septickými stavy a dvě úmrtí byla na souběžná onemocnění. Ve středně těžké kategorii se nevyskytlo žádné úmrtí spojené s progresí orgánového selhání. V kategorii těžké AP dle revidované klasifikace bylo celkem dvanáct úmrtí. Čtyři pacienti zemřeli na orgánové selhání, dva další pacienti měli prolongované orgánové selhání, ke kterému se ke konci přidala sepe. Ještě dalších pět úmrtí souviselo opět se septickými stavy (z toho jeden pacient měl prokázané infikované nekrózy pankreatu). Jeden pacient zemřel na plicní embolii.

Tabulka 7.1.4 přehledně ukazuje příčiny úmrtí u pacientů v souboru dle jejich zařazení do kategorií tíže dle revidované atlantské klasifikace.

Tabulka 7.1.4 Příčiny úmrtí u pacientů s AP:

	Těžká AP*:	Středně těžká AP*:	Celkem:
Orgánové selhání:	4	0	4
Sepse:			
+ infikované nekrózy	1	2	3
+ neznámého původu	3	2	5
+ bronchopneumonie	3	1	4
Ostatní:			
+ srd.selhání	0	1	1
+ plic.embolie	1	0	1
+ pokročilý karcinom žluč.cest	0	1	1
Celkem:	12	7	19

*dle revidované atlantské klasifikace(2012)

7.1.2.5 Úmrtí v korelaci s intervenční terapií v oblasti pankreatu

Tabulka 7.1.5. porovnává stručně prognózu u pacientů s operací pankreatu, drenáží a laváží a u pacientů léčených konzervativně a také střední načasování operací v jednotlivých kategoriích tíže. Čtyři pacienti se středně těžkou AP operováni a to z důvodu infekčních komplikací v oblasti pankreatu a selhání méně invazivních řešení (drenáž pod CT kontrolou). Dva z operovaných pacientů se středně těžkou AP zemřeli, oba do dvou dní po operačním zákroku v důsledku sepse. Střední načasování operací u středně těžké AP je poměrně delší než u těžké AP a odpovídá nově přijatým guidelines, kdy by operace na pankreatu měli být odloženy alespoň 4 týdny od počátku onemocnění ¹. Z jednotlivých skupin v tabulce se vyjímá vysokou úmrtností skupina konzervativně řešených pacientů s těžkou AP. Po bližším prošetření těchto pacientů ale zjistíme, že čtyři zemřelí byli původně přijati v těžkém stavu a léčeni pro multiorgánové selhání popř. ještě další závažná onemocnění, nicméně diagnóza AP u nich byla stanovena teprve z pitevního nálezu. U dalších dvou těchto pacientů se rozvinul perakutní průběh onemocnění a zemřeli do dvou dnů od prvních příznaků ještě než se přistoupilo k operaci.

Tabulka 7.1.5 Terapie chirurgická verus konzervativní u středně těžké a těžké akutní pankreatitidy:

	středně těžká AP	těžká AP:	celkem:
Operováno	4	11	15
Zemřelo	2	5	7
%	50%	45,50%	46,70%
počet dní do první operace od počátku příznaků[~]	33,5(23,5-47,25)	18(6-24,5)	
Neoperováno	40	10	50
Zemřelo	5	7	12
%	12,50%	70%	24%

[~] hodnoty uvedeny jako medián (interkvartily)

Pokud k hodnocení terapie přidáme kromě operací ještě i další indikované intervence a porovnáme pacienty s jakoukoliv intervencí (ať už s operací pankreatu anebo radiologickou či

endoskopickou intervencí nebo obojí) s pacienty, kteří neprošli v průběhu onemocnění žádnou intervencí můžeme pozorovat podobný trend úmrtnosti, jak ukazuje *tabulka 7.1.6*

Tabulka 7.1.6 Porovnání prognózy u pacientů s operací popř. jinou intervencí oproti pacientům s pouze konzervativní terapií

	středně těžká AP	těžká AP	celkem
intervence a operace celkem	19	12	31
Zemřelo	4	5	9
%	21,1%	41,7%	29,0%
bez intervence či operace	25	9	34
Zemřelo	3	7	12
%	12,0%	77,8%	35,3%

Ještě více do popředí se dostává vysoká úmrtnost u skupiny těžké AP bez provedené jakékoliv intervence, důvody jsou stejné jako uvedeno výše. Tři pacienti se středně těžkou AP a konzervativně zvoleným postupem zemřeli na srdeční selhání u pacienta s chronickým srdečním onemocněním, pneumonií a pokročilý karcinom žlučových cest. Domníváme se tedy, že z největší pravděpodobností by u těchto pacientů ani operace či intervence v oblasti pankreatu nepomohla v přežití či prodloužení života.

7.1.2.6 Infikovaná nekróza a vliv na prognózu

Když jsme zhodnotily mortalitu, počet operací a intervencí celkem a celkovou délku hospitalizace zvláště u pacientů s infikovanou nekrózou pankreatu v jednotlivých skupinách tíže, našli jsme u středně těžké AP trend vyšší úmrtnosti a délky hospitalizace, než by odpovídalo celkově pro skupinu středně těžké AP. Jak ve skupině středně těžké tak i těžké AP byla u pacientů s infikovanými kolekcemi nalezen vyšší podíl operací i intervencí celkem.

Výsledky u pacientů s identifikovanou infikovanou nekrózou v oblasti pankreatu shrnuje *tabulka 7.1.7*.

Tab 7.1.7 Prognóza a výstupy u pacientů s infikovanou nekrózou u středně těžké a těžké AP

	středně těžká	těžká
počet N (% všech ve skupině)	8 (18,2%)	4 (19%)
operace pankreatu N (%)	4 (50%)	3(75%)
intervence celkem N (%)	7 (87,5%)	4 (100%)
střední délka hospitalizace přeživších (dny, interkvartily)	36 (8,25-84,75)	96(79-133,5)
úmrtní N(%)	2 (25%)	1 (25%)

* modře označeny hodnoty které jsou vyšší oproti celkové hodnotě pro skupinu tíže

7.1.2.7 Validace revidované atlantské klasifikace

Tíži AP jsme u všech pacientů klasifikovali jak podle původní atlantské klasifikace z r.1992², tak také podle revidované atlantské klasifikace, která byla publikována r. 2012³(viz tabulky 5.1, 5.2, 5.3). Jako výstupné parametry jsme ve statistické analýze hodnotili tři ukazatele prognózy v souboru: celkovou úmrtnost, délku hospitalizace u přeživších pacientů a počet vyžadovaných intervencí na pankreatu (všechny operace či jiné intervence v oblasti pankreatu). Počet operací pankreatu jsme pak hodnotili u všech skupin ještě zvlášť, jako ukazatel horšího průběhu AP.

Výsledky statistické analýzy v jednotlivých skupinách obou klasifikací shrnuje **tabulka 7.1.7**.

Atlantská klasifikace 1992:

Těžká AP byla identifikována u 57 pacientů a lehká AP byla u 102 pacientů. Mezi oběma skupinami pacientů byly nalezeny statisticky významné rozdíly ve všech třech výstupových parametrech (úmrtnost, délka hospitalizace přeživších pacientů, počet intervencí).

Revidovaná Atlantská klasifikace 2012:

Do kategorie lehké AP bylo zařazeno celkem 94 pacientů, ve středně těžké kategorii bylo 44 pacientů a v kategorii těžké AP 21 pacientů. V podílu úmrtní byl nalezen statisticky významný rozdíl mezi všemi třemi kategoriemi závažnosti celkově i navzájem včetně rozdílu mezi středně těžkou a těžkou AP ($p < 0.001$). Délka první hospitalizace (u přeživších pacientů) a

počet provedených operací pankreatu se rovněž statisticky významně lišily mezi všemi jednotlivými skupinami dle revidované Atlantské klasifikace. Zatímco počet provedených operací pankreatu se u jednotlivých skupin tíže také významně liší a to mezi všemi skupinami navzájem, v počtu celkových intervencí celkově (ať už operací či jiných intervencí na pankreatu) se našel významný rozdíl pouze mezi lehkou a střední kategorií tíže.

Tabulka 7.1.8. Porovnání výsledků souboru pacientů dle původní i revidované Atlantské klasifikace:				
Atlanta (2012)	lehká	středně těžká	těžká	P
N (%)	94 (59,1%)	44 (27,7%)	21(13,2%)	
střední věk (roky ,SD)	55,7 (18)	54,9 (16,8)	56,2 (19,7)	0,99
pohlaví (muži/ženy)	49/45	26/18	16/5	0,126
BMI (kg/m2, SD)	26,8 (4,9)	27,2 (4,1)	28,8 (5,4)	0,465
<i>Etiologie:</i>				
Alkoholická	22	14	6	0,383
Biliární	38	14	5	
Jiné	34	16	10	
úmrtnost (%)	0 (0%)	7 (15,9%)	12 (57,2%)	<0,001**
nutnost intervencí celkem	0 (0%)	19 (43,2%)	12 (57,1%)	<0,001*
nutnost operací pankreatu	0 (0%)	4 (9,1%)	11 (52,4%)	<0,001**
Délka hospitalizace přeživších [~]	11 (9-17)	26,5 (19-36,75)	134,5(87,5-154,5)	<0,001**
Atlanta(1992)				
	lehká	těžká		
N (%)	100 (62,9%)	59 (37,1%)		
úmrtnost (%)	0 (0%)	19 (32,2%)		<0,001
nutnost intervencí celkem	0 (0%)	31 (52,5%)		<0,001
nutnost operací pankreatu	0 (0%)	15 (25,4%)		<0,001
Délka hospitalizace přeživších [~]	12 (9-18,75)	32,5 (19,25-74,75)		<0,001
<i>** statisticky významné rozdíly byly nalezeny mezi všemi kategoriemi závažnosti</i>				
<i>* statisticky významný rozdíl byl nalezen mezi lehkou a středně těžkou kategorií závažnosti</i>				
<i>~ hodnoty uvedeny jako medián (interkvartily)</i>				

Abychom ověřili rovnoměrné rozložení dalších charakteristik pacientů, které by mohly ovlivnit prognózu, například věk, pohlaví, BMI nebo rozložení etiologií v jednotlivých skupinách, statisticky jsme analyzovali i tyto proměnné. Vzhledem k vyššímu počtu mužů ve skupině těžké AP byl rozdíl nejmarkantnější právě v rozložení pohlaví ve skupinách, ale ani zde nedosáhl rozdíl statistické významnosti.

Celkově se tedy prognóza pacientů v jednotlivých kategoriích významně lišila. Středně těžká a lehká AP se statisticky významně lišila ve všech čtyřech sledovaných výstupních parametrech, zatímco středně těžká AP se od těžké lišila zejména v podílu úmrtí, počtu vyžadovaných operací pankreatu a také v délce hospitalizace přeživších pacientů.

7.1.2.8 BMI a prognostické markery krevního obrazu první den hospitalizace:

Z možných prediktorů těžkého průběhu AP jsme analyzovali BMI a pak dva laboratorní ukazatele krevního obrazu naměřené první den hospitalizace: počet bílých krvinek (WBC) a šíře distribuce červených krvinek (RDW).

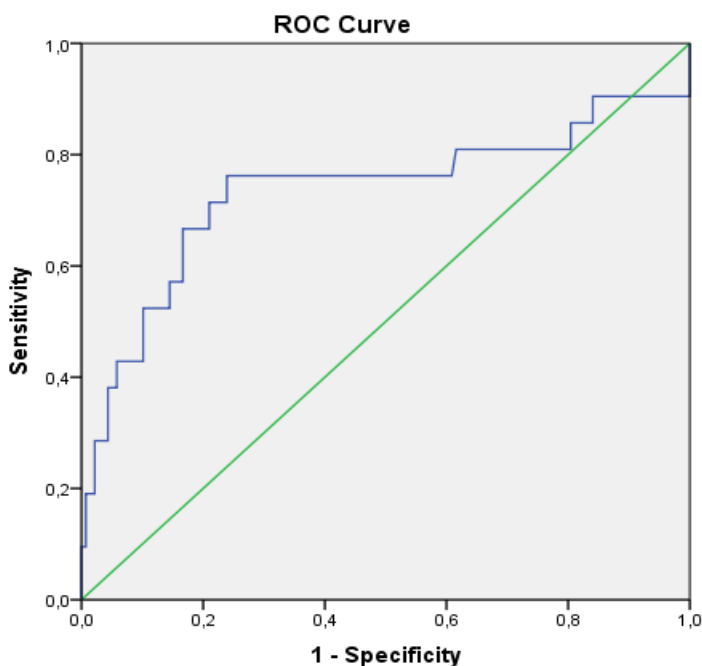
Přestože BMI v jednotlivých skupinách tíže podle revidované klasifikace mírně vzrůstalo, neprojevovalo se v našem souboru jako významný prediktor úmrtí ani těžké AP.

Tabulka 7.1.8 uvádí výsledky ROC analýzy pro hladinu bílých krvinek a RDW v první den hospitalizace pro rozlišení těžké AP podle původní i revidované Atlantské klasifikace a rovněž RDW k predikci úmrtí. Modře jsou vyznačeny nejlepší výsledky prognostických testů.

Tabulka 7.1.8 ROC pro WBC a RDW při hodnocení těžké AP(Atlanta 2012) a úmrtnosti:

	AUC	95%IS	P	cut-off	senzitivita	specifita
<i>těžká AP (Atlanta 1992):</i>						
WBC	0,693	(0,604-0,783)	<0,001	13,75×10 ⁹	71,90%	63,70%
RDW	0,698	(0,613-0,784)	<0,001	12,30%	77,20%	55,90%
<i>těžká AP (Atlanta 2012):</i>						
WBC	0,734	(0,585-0,883)	0,001	16,25×10 ⁹	76,20%	76,10%
RDW	0,707	(0,600-0,814)	0,002	12,55%	81%	52,20%
<i>Úmrtí:</i>						
RDW	0,716	(0,594-0,837)	0,002	13,25%	68,40%	67,90%

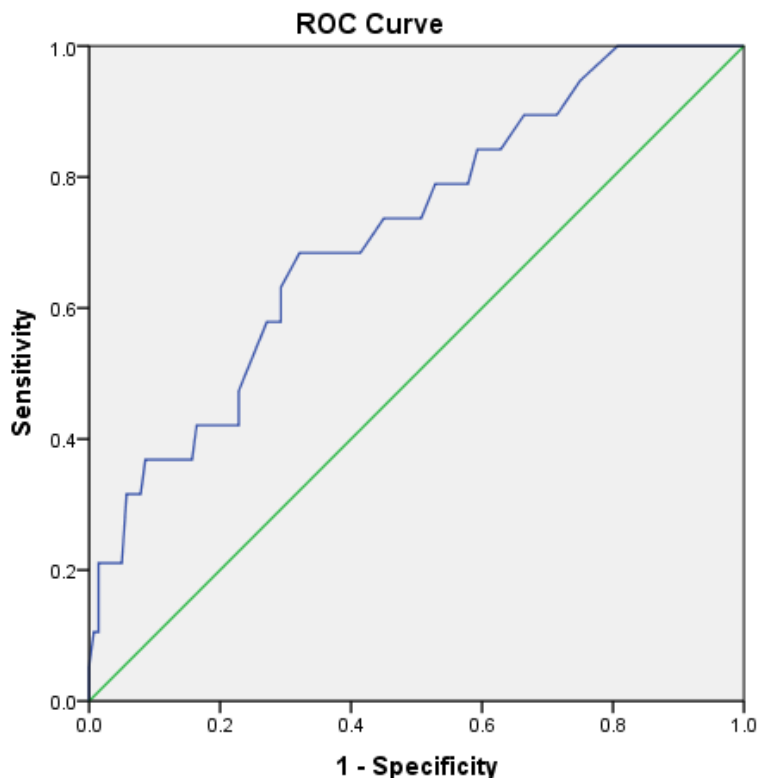
Pomocí ROC analýzy byly jako významné prediktory pro těžkou AP (dle Atlanta 2012) identifikovány počty bílých krvinek (AUC=0,734; 95% IS 0,585-0,883; p=0,001) a RDW (AUC=0,707; 95% IS 0,600-0,814; p=0,002). Pro cut off hodnotu počtu bílých krvinek $16,25 \times 10^9$ byla těžká AP (dle Atlanta 2012) předpověděna s 76,2% senzitivitou a 76,1% specificitou. ROC křivku bílých krvinek pro predikci těžké AP dle Atlantské klasifikace znázorňuje **graf 7.1.2**.



Graf 7.1. 2 ROC křivka počtu bílých krvinek při predikci těžké AP dle revidované atlantské klasifikace

RDW bylo pomocí ROC analýzy identifikováno rovněž jako významný prediktor úmrtí (AUC=0,716, 95%IS 0,594-0,837; p=0,002). Při cut off hodnotě RDW 13,25% bylo úmrtí předpověděno s 68,4% senzitivitou a 67,9% specificitou.

ROC křivku RDW jako prediktoru úmrtí zobrazuje **graf 7.1.3**.



Graf 7.1. 3 ROC křivka RDW při predikci úmrtí

7.1.2.9. Recidivy akutní pankreatitidy

Celkem 19 pacientů mělo v osobní anamnéze již zmínku o proběhlé AP před sledovaným obdobím, anebo rozvinulo rekurenci AP během sledovaného období a bylo opětovně hospitalizováno pro novou ataku. Z toho bylo 12 mužů a 7 žen. Co se týče etiologie, nejvíce zastoupena mezi rekurentní AP byla etiologie alkoholická 9 případů, dále pak 4 případy idiopatické AP a 3 případy rekurence u biliární formy. Z dalších etiologií byla rekurence zaznamenána u pancreas divisum, stenózy Vaterské papily a u pacienta, kde byla etiologie AP stanovena jako uremická při metabolickém rozvratu. Rekurence AP ve sledovaném období byla zaznamenána u 5 pacientů, z toho u dvou probíhala rekurence těžším způsobem než původní ataka.

Střední věk nemocných s rekurentní AP se nápadně neodchyloval od průměru v celém souboru, pouze u mužů byl věk nápadněji nižší.

Tabulka 7.1.9 shrnuje základní charakteristiky pacientů s rekurentními atakami AP v našem souboru.

Tabulka 7.1.9 Recidivující AP v souboru

Muži	12
Ženy	7
Celkem	19
dle etiologie:	
Alkoholická	9
Biliární	3
Jiná	7
- z toho idiopatická	4
dle tíže (revidovaná Atlantská klasifikace):	
lehká	13
středně těžká	5
těžká	1
Střední věk:	
střední věk muži	48.5
střední věk ženy	58
střední věk celkem	56

7.1.3. Diskuze

Akutní pankreatitida je dynamické onemocnění, které se vyznačuje spektrem možných průběhů a manifestací od nekomplikovaného průběhu, až po průběh s množstvím nejrůznějších, často závažných i fatálních komplikací. Hlavním problémem je fakt, že dodnes nedovedeme objasnit, co vede u některých pacientů k závažnému a život ohrožujícímu průběhu nemoci, zatímco ostatní pacienti utrpí pouze lehkou a zcela a bez následků vyléčitelnou ataku akutní pankreatitidy. Tato různorodost průběhu a dynamičnost nemoci klade na tým lékařů i zdravotnické zařízení vysoké nároky, zejména co se týče připravenosti a flexibility reagovat na náhlé změny v léčebné strategii včetně brislní dostupnosti intenzivní a specializované péče.

Ideální klasifikace AP by měla lékařům primární péče poskytovat možnost dostatečně důvěryhodné identifikace pacientů ve zvýšeném riziku komplikovaného a těžkého průběhu

onemocnění. Lékařům v sekundární péči by pak měla být schopna pomoci odlišit pacienty, kteří budou vyžadovat péči na jednotce intenzivní péče a specialistům správně ohodnotit a popsat stav pacienta a jeho prognózu. Jak již bylo zmíněno v mnoha studiích a odborných komentářích, AP je onemocnění, jež se v čase dynamicky vyvíjí a mnohdy může v průběhu onemocnění nastat nenadálý obrát⁴. Jednoznačná a jasná nomenklatura, která je praktická a vhodná i k předávání pacienta mezi specialisty je spolu s pečlivými a častými záznamy do dokumentace nutným předpokladem efektivní komunikace o stavu pacienta.

Také v klinickém výzkumu je důležité stratifikovat onemocnění do co nejhomogeničtějších a přesně popsaných skupin pacientů, s podobným typem a rozsahem ať už systémových či lokálních komplikací. Jen tak budou výsledky klinických studií snadno porovnatelné a reprodukovatelné a to včetně léčebných strategií u relevantních skupin pacientů⁵.

Původní atlantská klasifikace akutní pankreatitidy byla ve své době přínosem také proto, že znovu zavedla kritéria klinického průběhu onemocnění (orgánové selhání) do klasifikace tíže, místo zaměření se na pouhý strukturální popis lokálních komplikací tak, jak tomu bylo u klasifikací předcházejících. Přesto byla ovšem do značné míry vyjádřením empirického pozorování nemoci a v mnoha ohledech zaváděla nejednoznačné anebo zjednodušené termíny. Toto se poté projevilo v různorodé interpretaci jejich definic v následných klinických studiích, což značně ztížilo porovnávání výsledků klinických studií z různých center a tvorbu důvěryhodných metaanalýz.

I přes tyto skutečnosti je faktem, že studie v posledních 20 letech nacházejí snížení úmrtnosti u AP a je otázkou, do jaké míry se na ní podílí zlepšená diagnostika všech i lehčích případů AP a do jaké míry za snížením mortality stojí náš pokrok v porozumění patofyziologii a ve vývoji diagnostických zobrazovacích metod či metod minimálně invazivní terapie AP⁶. Množství studií se shoduje v pohledu na orgánové a multiorgánové selhání a zejména jeho rozsah a trvání, jako na hlavní determinantu či ukazatel tíže AP a zejména úmrtnosti na AP. Zjistilo se rovněž, že úmrtnost u AP je podstatně více ovlivněna právě přítomností orgánového selhání než přítomností a rozsahem lokálních komplikací⁷. Ač většina pacientů s přetrvávajícím orgánovým selháním rozvíjí rovněž lokální komplikace, vzácně se orgánové selhání může vyvíjet i samostatně, bez následného rozvoje lokálních komplikací^{8,9}. Zdá se tedy, že studie zaměřené na vliv lokálních komplikací na prognózu vydaly nejednoznačné výsledky ze značné části také kvůli nerovnoměrnému zastoupení pacientů s přítomností tranzientního a perzistentního orgánového selhání v jednotlivých studiích. Dále se živě

diskutuje o roli pankreatické či peripankreatické infekce a jejím vztahu k úmrtnosti, prognóze a orgánovému selhání¹⁰. Infekce v oblasti pankreatu sama o sobě zvyšuje úmrtnost pacientů s AP, často je infekce identifikována také u pacientů, kteří byli operováni akutně z důvodu progresu orgánového selhání, zatímco se zdá, že orgánové selhání pacientů bez pankreatické infekce je ve většině případů reverzibilní konzervativní terapií^{11, 12, 13}.

Již několik let před zahájením revize atlantské klasifikace se tedy začalo diskutovat o zavedení více kategorií tíže a jejich definici, která by lépe charakterizovala průběh a prognózu onemocnění u různých pacientů. V průběhu několika let se revize atlantské klasifikace, její základ a determinanty začaly projednávat na konferencích a rovněž pomocí internetem mediováných diskuzí a průzkumů mezi odborníky v oboru pankreatologie. Paralelně vedle sebe téměř ve stejnou dobu v roce 2012 tak vznikly hned dvě nové klasifikace akutní pankreatitidy.

Revize atlantské klasifikace, která vznikla za podmínek internetové diskuze během několika let s mnoha koly připomínek a kontrol mnoha světových odborníků v pankreatologii, má širší pojetí³. Kromě zavedení tří kategorií tíže, nově a jednoznačně definuje akutní pankreatitidu a stanovuje nutné podmínky k jejímu diagnostikování. Pak dále poskytuje jasné vymezení některých dalších pojmů jako nekrotizující a intersticiálně-edematózní AP, i když volba názvu druhé formy se může jevit jako nadbytečné zdvojování pojmu. Dále revize atlantské klasifikace rozeznává a vymezuje dvě fáze v průběhu AP, kdy časná fáze je charakterizována systémovým zánětem a probíhá v prvním týdnu onemocnění, následována druhou fází, charakterizovanou CARS, rozvojem lokálních komplikací a rizikem infekce v oblasti pankreatu. Z definice pozdní fáze nastává pouze u středně těžké a těžké AP. Novým způsobem reviduje popis lokálních komplikací z atlantské klasifikace podle nových zjištění a poznatků, kterých se nám dostalo i díky prudkému rozvoji zobrazovacích metod v posledních letech a desetiletích. Lokální komplikace nově definuje zejména podle obsahu solidního materiálu a přítomnosti či nepřítomnosti zřetelného ohraničení, orientuje se přitom podle nálezů kontrastního CT vyšetření u nemocných v různých fázích nemoci. Snaží se přitom o sjednocení nomenklatury popisem jednotlivých nálezů, některé zastaralé a často chybně používané termíny z původní atlantské klasifikace opouští. Hlavní determinantou tíže AP se stává přítomnost a délka trvání orgánového selhání, které je definováno podle modifikovaného Marshallova skóre orgánového selhání¹⁴. Orgánové selhání, zejména perzistentní hraje při zařazení do kategorie tíže hlavní roli a teprve při jeho nepřítomnosti uvažuje o lokálních a systémových komplikacích, které jsou zde definovány jako zhoršení již

přítomných komorbidit, jako o indikátorech středně těžké AP. Středně těžká AP je definována jako kategorie s významně vyšší morbiditou než lehká AP, ale nikoli s vyšší mortalitou. Je uvedena zmínka o vyšší mortalitě i morbiditě v případě infekce pankreatické/peripankreatické tkáně, nicméně přítomnost infekce není podstatná pro rozhodování o zařazení do kategorie tíže. Podle těchto nově ustanovených definic je pak doporučen postup při klasifikování AP v prvních 48 hodinách průběhu onemocnění a návaznost vyšetření, kdy v časně fázi je doporučován intenzivní sledování a maximální konzervativní péče k prevenci a léčbě orgánového selhání, zatímco teprve v druhé pozdní fázi onemocnění by měla léčba zohledňovat případné nálezy zobrazovacích vyšetření pankreatu.

Naopak druhá, ze současně vzniklých klasifikací, na determinantech založená klasifikace tíže akutní pankreatitidy, vychází z předpokladu, že hlavní tíži a prognózu AP podmiňují dva zásadní determinanty: orgánové selhání -tranzientní, či perzistentní a přítomnost infekce pankreatické nekrózy¹⁵. Tato klasifikace se zaměřuje pouze na definici tíže AP, nezabývá se definicí AP jako takové či popisem lokálních komplikací. Na determinantech založená klasifikace neuznává dvoufázový průběh AP a autoři, kteří se k ní přiklánějí poukazují na studie, které nepotvrzují dvouvrcholové rozložení mortality v čase¹⁶. Rovněž citují práce, které ukazují na možné objevení se pankreatické infekce časně v průběhu AP a upozorňují, že i orgánové selhání může vzniknout později v průběhu AP, často v návaznosti právě na infekci^{17,18}. Kategorie tíže jsou čtyři a to podle rozložení a kombinace dvou hlavních determinant. Přítomnost nekrózy, ač není hlavním determinantem tíže podle této klasifikace, je z definice podstatná k přesnému zařazení do té které kategorie tíže.

O tom, která z nabízených klasifikací lépe reflektuje skutečnost a je účelnější v klinické praxi či výzkumu, se zatím vedou diskuze a pravidelně jsou vytýkány některé slabé body v obou systémech.

Revidované atlantské klasifikaci je vytýkáno, že infekci pankreatické či peripankreatické tkáně v podstatě pomíjí či posouvá na druhou kolej při rozhodování o stupni tíže, i přesto, že existují nesporné důkazy o její významné roli v ovlivnění úmrtnosti a prognózy u AP, často včetně jejího významu v rozhodování o terapeutické strategii. Dále bývá kritizován způsob definování středně těžké akutní pankreatitidy, který se jeví jako umělý, když směšuje různé typy průběhu AP do jedné kategorie, která by měla mít stejnou prognózu. Pacienti pouze s tranzientním orgánovým selháním, či pouze s jakoukoli lokální komplikací anebo také pacienti i s jinak lehkou atakou AP, během které dojde ke zhoršení chronického onemocnění

se tak ocitají v jedné a tím pádem nehomogenní skupině. Zvláště je pak ještě vytýkáno, že exacerbace chronické komorbidity v průběhu AP je spíše následkem nežli příčinou středně těžké AP a neměla by být součástí klasifikace tíže onemocnění AP. Pohled na dvoufázový průběh AP bývá některými autory označován za zastaralý vzhledem k existenci případů, kdy byla pankreatická infekce diagnostikována již časně v průběhu onemocnění a naopak k orgánovému selhání došlo až teprve pozdě, většinou následkem rozvoje pankreatické infekce a vznikem septického stavu¹⁹.

Naopak na determinantech založené klasifikaci je vytýkáno, že je v podstatě závislá na zobrazovacích vyšetřeních pankreatu, přitom ale nezdůrazňuje, kdy by měla být prováděna⁴. Současně za pankreatickou nekrózu považuje jakoukoliv i drobnou hypodenzitu v oblasti pankreatu a okolí nalezenou na kontrastním CT břicha. Vzhledem k neuznání dvoufázového průběhu AP je v této klasifikaci rovněž zdůrazňováno, že tíži AP by podle stanovených kritérií mělo být možno určit v jakémkoliv stádiu onemocnění. Přitom je známo, že lokální komplikace AP se vyvíjí a ustalují teprve s několikadenním zpožděním po začátku příznaků AP a zobrazení pankreatu a okolí na kontrastním CT břicha v prvních dnech onemocnění nemusí odpovídat konečné přítomnosti a rozsahu nekróz^{20, 21}. Z klinického pohledu se někdy zdá být rozdíl mezi těžkou a kritickou kategorií i přes rozdíl v podílu úmrtí méně relevantní vzhledem k tomu, že obě skupiny by byly za současných podmínek léčeny alespoň v první fázi stejným způsobem. Poměrně veliká shoda totiž panuje v názoru na co největší snahu jakékoliv aktivní intervence v oblasti pankreatu oddálit vzhledem k popisovanému vysokému riziku fatálních komplikací intervencí v časně fázi onemocnění^{22, 23, 24}. Za těchto okolností proto na rozlišení mezi těžkou a kritickou AP může být v současnosti někdy pohlíženo jako na akt spíše akademického než praktického významu. Dvě determinanty, které jsou autory považovány za kauzální pro průběh a tíži AP byly stanoveny na základě jejich silné svázanosti s úmrtností a závažností průběhu, která byla v uplynulých letech velmi dobře a mnohokrát demonstrována v klinických studiích²⁵. Na druhou stranu není zcela zřejmé, jakým způsobem bylo stanoveno, že nemohou existovat rovněž i další determinanty kauzálně svázané s nepříznivým průběhem u AP²⁶. A nakonec můžeme spekulovat, zda ony dva stanovené determinanty nemohou být považovány rovněž pouze za známky těžkého průběhu, jehož důvodem jsou ještě jiné zatím nepoznané mechanismy, které pokud bychom objasnili, došli bychom ještě k mnohem přesnější predikci průběhu nemoci.

Rozhodování o tom, která z nabízených klasifikací je vhodnější a přesnější v současné době existuje zejména na úrovni diskuzí a osobních odborných názorů, nicméně dle pravidel vědy

je potřeba tyto názory potvrdit na výsledcích skutečných pacientů s AP, což je cesta, která bude mít jistě a nevyhnutelně v rozhodování mezi klasifikacemi konečné slovo. V dnešní době již existuje několik prací, které se obě nově navržené klasifikace pokusili validizovat na vzorku pacientů v retrospektivních, tak i v prospektivních studiích.

Skupina Talukdara a spolupracovníků se pokusila o prospektivní ověření odůvodněnosti revidované atlantské klasifikace na souboru celkem 163 pacientů z gastroenterologického centra v Indii²⁷. Studie byla v roce 2013 publikována v časopise *Pancreatology*. Většina z pacientů měla lehkou AP (87; 53,4%), středně těžkou AP mělo 58 (35,6%) a těžkou AP 18 pacientů (11,04%). Toto rozdělení i počet pacientů je velice podobný tomu, které jsme obdrželi rovněž v naší studii. Autoři, stejně jako v naší studii, našli významně vyšší podíl nutnosti intervencí u středně těžké formy oproti lehké formě AP, zatímco rozdíl mezi středně těžkou a těžkou formou nebyl v počtu provedených intervencí signifikantní. Na rozdíl od našich výsledků, podíl úmrtí se významně nelišil mezi lehkou středně těžkou AP. Snad nejvíce se naše skupina pacientů odlišovala v celkové délce hospitalizace, která byla oproti skupině Talukdara et al. výrazně delší a to bez ohledu na stupeň tíže AP. U Talukdara et al. byla střední délka hospitalizace ve dnech u lehké, středně těžké a těžké AP podle pořadí 6,7 dne, 10,6 dne a 15,1 dne, zatímco u nás to bylo 11 dní, 26,5 dne a 134,5 dne. Odráží to s největší pravděpodobností spíše lokálně i kulturně a historicky jiný přístup k léčbě v naší a indické společnosti. Současně ale délka hospitalizace u Talukdara et al. byla rovněž ovlivněna pacienty, kteří zemřeli za hospitalizace, a tak nemusí číslo být zcela jenom výrazem tíže a nemocnosti AP. U nás jsme do výpočtu střední délky hospitalizace zahrnuli pouze přeživší pacienty s příslušným stupněm tíže AP, při započítání i zemřelých pacientů by se nám střední délka hospitalizace podstatně zkrátila. Podobně jako u nás, obě skupiny - středně těžká a těžká akutní pankreatitida - měly podobný poměr nálezu infikované nekrózy a skupina středně těžké AP s infikovanou nekrózou hodnocená samostatně vykazovala vyšší mortalitu, potřebu intervencí i délku hospitalizace, takže se tyto hodnoty přibližovaly anebo přímo dosáhly hodnot u těžké AP.

Dalším, kdo posuzoval nemocné podle nově revidované atlantské klasifikace byla skupina He W, et al²⁸. Vyhodnotili retrospektivně 932 nemocných. Většina pacientů patřila po zadělení do skupin tíže ke středně těžké AP (443 pacientů, 46,46%). Nalezli postupně se zvyšující mortalitu ve všech stupních tíže, stejně tak i délku hospitalizace. Opět je zde výrazně nižší počet dnů hospitalizace u pacientů pravděpodobně ze stejných důvodů, které jsme uvedli

výše. Studie je významná velikostí vzorku pacientů, nicméně její výsledky ztrácí na síle kvůli retrospektivnímu provedení.

Studie, jenž stejnou skupinu pacientů podrobila oběma klasifikacím, které následně porovnála, je práce Nawaze a spolupracovníků²⁹. V průběhu tří let byli prospektivně sledováni pacienti se zaměřením na ukazatele tíže AP, do výsledné studie bylo zahrnuto 256 pacientů. Když byly hodnoceny obě klasifikace samostatně, revidovaná klasifikace ukázala signifikantní rozdíly v celkové délce hospitalizace i potřebě intervencí mezi všemi skupinami tíže navzájem, zatímco opět úmrtnost byla nulová jak u lehké, tak i středně těžké AP. Ovšem celková úmrtnost ve studii a úmrtnost u nejvyšších stupňů tíže obou klasifikací byla v porovnání s našim souborem rovněž velmi nízká (4% celková úmrtnost, 15,4% úmrtnost u těžké AP dle revidované atlanty a 17,7% u kritické skupiny na determinantech postavené klasifikace). Když byly porovnávány výsledky podle klasifikace založené na determinantech, nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v úmrtnosti mezi dvěma nejvyššími skupinami tíže, tedy těžké a kritické AP a to i přesto, že do kritické AP bylo zařazeno 17 pacientů, což je pro tuto skupinu tíže nejvíce v dosud publikovaných studiích. Signifikantní rozdíl mezi těmito dvěma skupinami byl naopak nalezen v délce hospitalizace a potřebě intervencí. Rovněž byli pacienti zařazeni také do kategorií těžké a lehké AP, dle původní atlantské klasifikace a všechny tři klasifikace byly na těchto výsledcích navzájem porovnány. Obě nově navržené klasifikace lépe predikovaly úmrtí a potřebu intenzivní péče u pacientů. Když byly porovnány nové klasifikace mezi sebou, pak revidovaná atlantská klasifikace byla signifikantně lepší v predikci celkové délky hospitalizace, ale na determinantech založená klasifikace byla signifikantně přesnější než revidovaná atlantská klasifikace v předpovědi potřeby intervencí.

Revidovaná atlantská klasifikace bere v potaz chronické komorbidity pacienta a všechny nejenom nekrotické lokální komplikace, zatímco na determinantech založená klasifikace zdůrazňuje infekci pankreatu a okolí, tedy hlavní indikaci k aktivním intervencím. Vzhledem k těmto definicím nových klasifikačních systémů tedy nejsou tyto výsledky příliš překvapující.

Podobné výsledky obsahovala rovněž studie Acevedo-Piedra et al³⁰. Soubor 543 epizod AP u 459 pacientů hospitalizovaných ve španělském Alicante podrobila oběma klasifikacím a prokázala signifikantní rozdíly s postupujícími skupinami tíže v rámci úmrtnosti, délky hospitalizace, potřeby intenzivní péče, nutrice a invazivních intervencí a to u obou klasifikačních systémů.

Některé další studie se zabývaly validizací čtyřkategorie AP založené na determinantech založené klasifikace. Skupina Thandasseryho et al. prováděla prospektivní studii v terciárním nemocničním centru u celkem 151 pacientů ve stejném dvouletém sledovaném období jako naše studie³¹. Ve skupině lehké, středně těžké, těžké a kritické AP bylo zařazeno dle pořadí: 21, 63, 59 a 8 pacientů. Úmrtnost byla nenulová již u středně těžké AP(3,6%), u těžké pankreatitidy byla 33,8% a u kritické dokonce 87.5 % pacientů zemřelo. Statisticky významné rozdíly byly dále nalezeny v nutnosti operací pankreatu i perkutánních drenáží, dále v ukazatelích tíže jako APACHE II. skóre a Balthazarově i CTSI skóre, dále rovněž ve výskytu septikémie. Jedinou kategorií výstupů, kde statistická významnost nebyla v této studii zaznamenána je predikce délky hospitalizace a potřeby intenzivní péče.

V naší práci bylo možno rozdělit pacienty rovněž do kategorií podle na determinantech založené klasifikace, nicméně poslední kritická kategorie tíže by byla zastoupena pouze třemi pacienty, což je pro validní statistické vyhodnocení stav zcela nevyhovující s málo důvěryhodnými výsledky a rizikem chyby prvního i druhého typu v testování.

Překvapující ve většině těchto studií se jeví poměrně nízká mortalita oproti našemu souboru pacientů. Vyšší mortalita celkového souboru byla nalezena pouze ve studii³¹. Když se podíváme blíže, zjistíme ale, že rovněž podíl vyžadovaných intervencí pankreatu, které byly ve studiích vesměs definovány stejným způsobem jako u našeho vyhodnocení, je v těchto zahraničních studiích nižší. Vysvětlení, které se zdá více pravděpodobné je to, že se v našem centru kumulovali pacienti s horší prognózou a těžším průběhem AP. Bohunická nemocnice funguje jako regionální terciární centrum pro komplikované jak chirurgické tak i interní pacienty. Pacienti do našeho centra překládání z důvodu konziliární a specializované péče bývají často komplikovaní, starší a s mnoha i vzácnými komorbiditami. Pacienti přijatí do centra z jiného regionu, anebo přeložení k hospitalizaci z jiného centra i mimo Českou republiku byli rovněž ve studii zařazeni. Většinou se i zde jednalo o pacienty v těžkém stavu s mnohočetnými komplikacemi a je tedy možné, že došlo k navýšení tíže onemocnění a s tím spojených intervencí i vyšší mortality z tohoto důvodu. Dalším možným, avšak čistě spekulativním vysvětlením by byla horší péče v raném období rozvoje AP u pacientů, která je kritická pro další vývoj onemocnění, tedy těsně po přijetí, popřípadě opožděná hospitalizace a opožděná intenzivní péče u pacientů.

Rozebereme-li podrobněji příčiny úmrtí u našich pacientů, dle průběhu onemocnění a pitevní zprávy, zjistíme, že o něco méně než čtvrtina úmrtí souvisela s časně rozvinutým orgánovým

selháním, ale téměř dvě třetiny jich zemřelo na septické komplikace. Toto jsou dvě nejčastější příčiny úmrtí na akutní pankreatitidu, jak bývají popsány v literatuře. Zbylí tři pacienti zemřeli na selhání vyplývající z komorbidit dohledatelných v osobní anamnéze. Z tohoto stručného přehledu je vidět, že velmi významný podíl na úmrtích měla právě infekce, která se v kategorii středně těžké AP podílela na úmrtí dokonce v naprosté většině případů. Z toho celkem u tří případů byly důvodem rozvoje sepse právě infikované nekrózy pankreatu, v ostatních případech pneumonie, anebo sepse nejasného původu. Můžeme předpokládat, že pokud nitrobřišní infekce postupovala rychle, někteří pacienti, zemřeli na sepsi nejasného původu, měli rovněž pankreatickou infekci, zatím nediagnostikovanou. Při pohledu na celkovou úmrtnost a nemocnost pacientů s nálezem infikované nekrózy v průběhu AP si můžeme všimnout, že oproti zbytku pacientů je tato skupina zatížena vyšší úmrtností i počtem vyžadovaných intervencí a delší hospitalizací (tabulka 7.1.7). Podle výsledků provedených operací a celkových intervencí a úmrtnosti v jednotlivých skupinách tíže se zdá, že v nejvyšší kategorii těžké AP je operace nebo aktivní intervence v oblasti pankreatu akceptovatelná i dříve než s doporučeným odstupem 4 týdnů a to vzhledem k nalezené velmi vysoké úmrtnosti pacientů s těžkou AP léčenou konzervativně v souboru. Podíleli se na ní rovněž oni 4 výše uvedení pacienti, u kterých byla těžká AP diagnostikována teprve z pitevního nálezu se zpětným revidováním klinického průběhu. U středně těžké AP se naopak vyskytli dva případy, kdy pacienti zemřeli krátce po operační intervenci na sepsi šířící se z infikovaných lokálních komplikací pankreatu a to i přesto, že bylo k operačnímu zákroku přistoupeno s dodržením 4 týdenního odstupu (konkrétně v 28 a 39 dnech od počátku AP). K porovnání těchto dat máme ovšem malé množství pacientů a studie nebyla kontrolovaná, ani nebyla dizajnována k potvrzení a vyloučení vlivu jednotlivých typů terapií. Nemůžeme tedy z těchto dat vyvozovat v tomto směru závěry.

V zahraničních studiích však existují četné doklady protektivní funkce odložené intervence v oblasti pankreatu nejlépe až do ohraničení zánětlivého ložiska, tyto poznatky se postupně dostávají i do terapeutických guidelineů^{1, 32}.

Naše výsledky potvrdily odůvodněnost nově zavedených kategorií tíže dle definice revidované atlantské klasifikace. Ve všech 4 výstupových parametrech jsme našli statisticky významné rozdíly mezi jednotlivými skupinami tíže. Statisticky významné rozdíly přitom nebyly nalezeny jenom mezi kategoriemi celkově, ale rovněž mezi všemi skupinami tíže navzájem. Mortalita, podobně jako v některých dalších validizačních studiích nám graduálně stoupá ve stupních tíže. Přitom úmrtnost ve střední kategorii úzce souvisí se septickými

komplikacemi a komorbiditami, jak jsme již uvedli výše. Jedinou výjimkou ve statisticky významných rozdílech mezi skupinami byl počet provedených intervencí v oblasti pankreatu celkem, kde byl statisticky signifikantní rozdíl nalezen pouze mezi lehkou z středně těžkou skupinou. Pokud ale budeme hodnotit samostatně operace provedené v oblasti pankreatu, opět nalezneme signifikantní rozdíly mezi všemi skupinami navzájem. Přitom operace v oblasti pankreatu má obvykle jednoznačné indikace při nelepším se stavu pacienta, infikovaných nekrózách a progredujícím orgánovém selhání. Lze je proto považovat za lepší ukazatel tíže u AP, než intervence celkově, kde se mísí různorodé indikace a také různý rozsah a typ intervencí.

Oba nově navržené klasifikační systémy mají své zastánce, aplikace každého z nich má výhody i nevýhody a již nyní se začíná potvrzovat oprávněnost jejich nově zavedených kategorií tíže na prospektivních studiích. Otázkou je, jaký vztah se mezi nimi bude v budoucnu vyvíjet, zda jedna z nich převládne, či budou v klinické praxi a výzkumu vedle sebe koexistovat. Ve skutečnosti zatím chybí opravdu velké prospektivní studie o dostatečném počtu pacientů k validizování výsledků i z méně zastoupených kategorií tíže, tedy tak, aby i pacienti s nejtěžší formou nemoci byli zastoupeni s dostatečnou statistickou silou. Teprve tedy čas a budoucí vyhodnocení ukážou všechny kvality, nedostatky a význam obou klasifikací. Pokud bychom se měli přiklonit ve světle dosud publikovaných prací a také našich výsledků ke klasifikačnímu systému nejlépe použitelnému v praxi, byla by to s největší pravděpodobností právě revidovaná atlantské klasifikace a to zejména pro její účelnost a praktičnost a poměrnou jednoduchost. Během provádění naší studie nedošlo při rozdělování pacientů do jednotlivých skupin k žádným výraznějším potížím, či nedorozuměním, definice stanovené revidovanou klasifikací jsou srozumitelné a snadno aplikovatelné do konkrétních situací. Klasifikace počítá s AP jako dynamicky se vyvíjejícím onemocněním, kde k definitivnímu zařazení do stupně tíže je potřeba jistého časového rozmezí, nicméně již v každém daném momentě lze s výsledky průběžně pracovat bez nutnosti čekání na výsledek zobrazovacích metod, či jiných komplikovaných vyšetření³. Současné nové definování diagnózy a lokálních komplikací, opírajícího se o nálezy na CECT rovněž posouvá celou problematiku kupředu a pomůže předcházení nedorozumění v záznamech a v komunikaci výsledků. Jediným výraznějším nedostatkem této klasifikace je malé zohlednění lokální nitrobršňní infekce a současně popsáním středně těžké kategorie AP jako skupiny s vysokou morbiditou a nízkou mortalitou, podobnou té, kterou pozorujeme u lehké AP. Infekce pankreatické tkáně je prokazatelně rizikovým faktorem rozvoje sepse a orgánového selhání i v

pozdějším období po vzniku AP, i když její vztah k přítomnosti a rozsahu lokálních komplikací není zcela přímočarý³³. Co se týče upotřebení nových klasifikačních systémů v klinickém výzkumu, tam je situace trochu jiná. Zde jde zejména o rozlišení všech podstatných faktorů ovlivňujících průběh nemoci a rozdělení vzorku pacientů do z tohoto hlediska homogenních skupin. Dle dosavadních zkušeností se na průběhu onemocnění nepodílí jenom a pouze přítomnost a délka orgánového selhání, ale rovněž právě i přítomnost pankreatické či peripankreatické infekce, dále také přítomnost komorbidit a v neposlední řadě i věk pacienta, i když vztahy mezi všemi těmito determinanty jsou stále diskutovány. V tomto světle se jeví na determinantech založená klasifikace jako teoreticky přínosnější vzhledem k menší různorodosti v jednotlivých skupinách tíže, nicméně samozřejmě ani zde nejsou skupiny zcela homogenní. Výhodnější by bylo pečlivé sledování a zaznamenání všech pravděpodobných determinant průběhu onemocnění u všech pacientů v rámci studie a pak jejich nezávislé porovnání.

Prognostické markery.

Zatímco klasifikační systémy slouží k popisu onemocnění a zařazení pacienta do skupiny, charakteristické jistým typem či tíží onemocnění, prognostické ukazatele jsou nástroje, které mají sloužit lékařům v konkrétním čase k co možná nejpresnějšímu odhadu rizika a prognózy u konkrétního pacienta. V posledních letech a desetiletích bylo obrovské úsilí věnováno hledání ukazatele prognózy AP s co nejideálnějšími vlastnostmi, jehož by bylo možno použít pokud možno univerzálně a v jakékoliv fázi onemocnění. Nespočetně krát byly testovány již zavedené skórovací systémy a dále navrženo veliké množství dalších systémů od jednoduchých kombinací hodnot fyziologických funkcí a laboratorních ukazatelů až po propracované statistické systémy používající k vyhodnocení programy výpočetní techniky³⁴. Rovněž se mnoho studií pokoušelo nalézt nové látky vhodné testování z krve, které by korelovaly s tíží a prognózou AP.

V našem souboru pacientů jsme se zaměřili na tři jednoduché parametry, jmenovitě BMI, počet bílých krvinek a distribuci šíře červených krvinek. Rozhodli jsme se testovat právě tyto tělesné a laboratorní parametry pro jejich jednoduchou měřitelnost, snadnou a téměř univerzální dostupnost, bez potřeby speciálního materiálního vybavení, rychlé, často již rutinní provedení a rovněž výhodnou cenu vyšetření. Všechny tři parametry jsme hodnotili v první den hospitalizace, tedy při příjmu pacienta na lůžkové oddělení.

K vyhodnocení výkonu testů při predikci úmrtí a zařazení do kategorie tíže dle revidované atlantské klasifikace v souboru jsme použily ROC analýzu. Tato statistická metoda kombinuje specifitu a senzitivitu do výsledné plochy pod křivkou, která umožňuje porovnat spolehlivost různých prognostických testů. Zároveň je metoda vhodná ke stanovení optimální cut-off hodnoty testu. Ze tří hodnocených parametrů se hladina bílých krvinek i distribuční tíže červených krvinek ukázala jako statisticky významně svázaná s vyšší kategorií tíže AP a RDW rovněž jako ukazatel rizika úmrtí.

Hladina bílých krvinek jako ukazatel zánětlivého stavu je součástí mnoha skórovacích systémů používaných právě i k evaluaci prognózy u AP (APACHE II, Ransonova kritéria, Glasgow a další). Několik dalších studií hodnotilo její samostatný vliv na prognózu a zejména na rozvoj infekčních komplikací^{35, 36, 37, 38, 39}. Hladina bílých krvinek je rovněž součástí ohodnocení systémové zánětlivé odpovědi, v definici SIRS, jehož prodloužené trvání zvyšuje pravděpodobnost rozvoje orgánového selhání u AP³. Role bílých krvinek jako ukazatele tíže AP tedy není překvapující. Vzhledem k obdržným výsledkům a zprávám z odborné literatury by jistě bylo do budoucna vhodné otestovat některé další jednoduše stanovitelné laboratorní a fyziologické parametry, např. diferenciální rozpočet bílých krvinek, přestože se neprovádějí zcela automaticky a rutinně u většiny pacientů.

RDW (red cell distribution width) neboli distribuční šíře červených krvinek je rutinní součástí vyšetření krevního obrazu a ukazatelem míry anizocytózy červených krvinek. Dosahuje hodnot v referenčních mezích kolem 10-14%. Zvýšené hodnoty RDW jsou mírou anizocytózy a poukazují na porušení erythropoézy, anebo naopak degradace červených krvinek⁴⁰. Ač je běžnou součástí vyšetření krevního obrazu, doposud nalezla tato hodnota využití téměř výhradně v posuzování několika typů anémii. V posledních letech se ale začínají množit důkazy o její výpovědní hodnotě u celé variety onemocnění, většinou chronických a v posuzování celkové prognózy u polymorbidních, anebo kriticky nemocných pacientů. Jedna americká studie, jíž se účastnilo přes 8300 zdravých lidí zjistilo svázanost zvýšených hodnot RDW s nízkou kardiovaskulární kondicí, podobně jako u hs-CRP⁴¹. Zvýšené hodnoty, a to i v rámci referenčních mezí, byly referovány jako ukazatelé negativního klinického vývoje onemocnění u srdečního selhání^{42, 43, 44}, rizikový faktor koronárních onemocnění^{45, 46, 47} cévní mozkové příhody⁴⁸ a dále rovněž jako ukazatelé celkové prognózy a přežití u nemocných v poresuscitační péči⁴⁹, u nemocných s hepatocelulárním karcinomem⁵⁰ a rovněž u pacientů s Alzheimerovou chorobou⁵¹. RDW byl shledán rovněž nezávislým ukazatelem celkové prognózy a dvouleté úmrtnosti z různých příčin u neselektované skupiny 389 pacientů

odeslaných ke koronarografii⁵². Většina těchto stavů je propojena se zánětlivými stavy organismu, i když u některých je tato role diskutována, protože dosud není zcela jasné, jaké patofyziologické mechanismy se na zvýšení RDW u pacientů s horší prognózou uplatňují. Spekuluje se o spoluúčasti prozánětlivých interleukinů, které mediují sníženou dopověď na erytropoetin a supresi erytropoézy celkově, následkem čehož může docházet k vyplavení nezralých a větších retikulocytů do oběhu^{45,52,53}. U akutní pankreatitidy si jako první všimnul možnou spojitost vyšších hodnot RDW a zvýšeného rizika úmrtí v souboru 102 pacientů Senol a spolupracovníci, kteří své výsledky publikovali v roce 2013 v *American Journal of Emergency Medicine*⁵³. Od té doby byla publikována rovněž jedna polská studie, která rovněž zaznamenala pozitivní souvislost mezi zvýšenou hodnotou RDW a tíží AP, délkou hospitalizace a zvýšenou úmrtností u 40 ti pacientů s AP⁵⁴. RDW zde bylo měřeno dokonce v rozmezí 5 prvních dnů hospitalizace. Oba autoři uzavřeli, že zvýšená hodnota RDW u AP je ukazatelem tíže a může napomáhat stanovení prognózy u pacienta. Rovněž ale vyjádřili potřebu výsledky ověřit na větších souborech prospektivně sledovaných pacientů pocházejících z více nemocničních center. Naše studie tyto výsledky potvrzuje a ukazuje RDW i počet leukocytů jako potencionálního markeru tíže a mortality AP, jehož prediktivní hodnotu by měly ověřit větší studie.

Naše studie zaznamenala několik omezení, která se projeví v metodologii a také výsledcích. Jak již bylo zmíněno jednalo se o sběr dat z terciárního centra a pacienti přeložení ke specializované a dispenzární péči z jiných center byli rovněž do studie zahrnuti. To se projevilo kumulací těžších případů s větší nemocností i úmrtností v souboru. Ač bylo dbáno na důkladné prostudování vší dokumentace, zejména u pacientů přeložených, mohlo dojít k přehlédnutí nebo vytracení některých informací, které se pak následně mohly projevit v chybném zaznamenání např. přesné délky trvání orgánového selhání nebo informace o výsledcích zobrazovacích vyšetření během předešlé hospitalizace. Protože, jak již bylo zmíněno, u 4 pacientů byla diagnostikována AP post mortem, rovněž zde mohlo dojít k nepřesnému zaznamenání některých skutečností během hospitalizace včetně informace o počátku onemocnění. Ač naprostá většina pacientů byla přijata v počátcích rozvoje AP (medián doby od počátku příznaků byl jeden den), někteří pacienti byli přijati již s pokročile probíhající akutní pankreatitidou, jejich laboratorní vyšetření tedy neodpovídají výsledkům v první den nemoci a to se mohlo projevit v ovlivnění celkové analýzy laboratorních vyšetření. Nakonec u menší části pacientů s rychle se upravující AP nebylo provedeno vyšetření kontrastního CT břicha, které bylo na uvážení ošetřujícího lékaře a nebylo nutnou součástí

diagnózy. Je proto je možné, že menší část lokálních komplikací AP, které se klinicky neprojevily, tak mohly uniknout pozornosti a způsobit chybu v zařazení pacienta do příslušné kategorie závažnosti.

7.2. Epidemiologie akutní pankreatitidy v regionu Jižní Moravy

7.2.1 Metody:

Studie hodnotí data od celkem 261 pacientů z jednoho terciárního a několika menších regionálních nemocničních pracovišť v Jihomoravském kraji. Jde o data pacientů hospitalizovaných s diagnózou akutní pankreatitidy v období mezi 1.1.2009 a 31.12.2010. U pacientů byla zaznamenána základní data, jako věk a pohlaví. Všechna zařazená nemocniční pracoviště mají svou územně stanovenou oblast, odkud přijímají pacienty. Z důvodu snahy o co nejpřesnější stanovení incidence z území spadajícího pod zapojená nemocniční centra, byli ze souboru vyřazeni pacienti přeložení nebo přijatí k hospitalizaci z jiných regionů.

Data pacientů ze všech zapojených pracovišť byla zaznamenávána do protokolu.

Diagnóza akutní pankreatitidy byla přiřazena pacientům, kteří splňovali alespoň dvě ze tří následujících kritérií: 1) klinický obraz evokující ataku akutní pankreatitidy; bolesti v epigastriu a nevolnost popř. se zvracením, 2) hladinu sérové amylázy a/nebo lipázy 3 krát vyšší než horní referenční mez, 3) obraz akutní pankreatitidy popsany radiologem na kontrastním CT břicha.

U jednotlivých pacientů byla posouzena a přiřazena nejpravděpodobnější etiologie akutní pankreatitidy: u biliární etiologie byla cholelitiáza ověřena pomocí zobrazovacích metod (sono břicha, CT, nebo MRCP). Alkoholem indukovaná etiologie byla přidělena v případě, že existoval záznam o chronickém abusu alkoholu v pacientově anamnéze popřípadě

alkoholovém excessu předcházejícímu atace a současně nebyla nalezena jiná etiologie vysvětlující rozvoj akutní pankreatitidy. Ostatní nalezené etiologie byly zařazeny do třetí skupiny tzv. jiných AP. Tíže onemocnění akutní pankreatitidou byla stanovena dle pravidel definovaných v Atlantské klasifikaci akutní pankreatitidy.

Sledován byl průběh léčby u jednotlivých pacientů (provedení časného ERCP do 72 hodin od počátku příznaků u biliární akutní pankreatitidy, popřípadě operace v oblasti pankreatu-laparotomie a nekrozektomie). Osud pacientů byl sledován až do propuštění z nemocnice do domácího ošetřování popř. úmrtí pacienta.

Pacienti a jejich data byla zaznamenána postupně dle data přijetí. Z některých oddělení v zařazených pracovištích, která pouze vzácně pečují o pacienty s akutní pankreatitidou, byla data dohledávána dodatečně z informačního systému, pomocí platných kódů pro AP v hlavních i vedlejších propouštěcích diagnózách. Pokud byly zaznamenány vícečetné hospitalizace stejného pacienta pro stejnou diagnózu v rámci jedné či více atak akutní pankreatitidy ve sledovaném období, jejich data byla zpracována pouze jednou a to za první hospitalizaci pro diagnózu akutní pankreatitidy. Další hospitalizace pro opětovné ataky byly hodnoceny zvlášť. K ustanovení incidence byly použity všechny zaznamenané případy pocházející ze spádové oblasti pracovišť zapojených do studie, pouze překlady z jiných center a opakované ataky během studovaného období byly ze studie vyřazeny.

Statistická analýza:

Kategoriální proměnné se dvěma kategoriemi (například úmrtnost dle pohlaví, operace dle tíže onemocnění) byly porovnány pomocí Fisherova exaktního testu. Pro proměnné s více než dvěma kategoriemi (například etiologie dle tíže, úmrtnost v různých věkových skupinách) byl použit M-L Chi-kvadrát test. Kontinuální proměnné byly porovnávány pomocí Mann-Whitneyho U-testu (věk mužů a žen) anebo Kruskal-Wallis ANOVA (věk pacientů u různých etiologií). $p < 0.05$ bylo považováno za statisticky signifikantní u všech testů. Statistická analýza byla provedena pomocí software STATISTICA (StatSoft, Inc. (2010). STATISTICA, verze 9.1. www.statsoft.com).

7.2.2 Výsledky

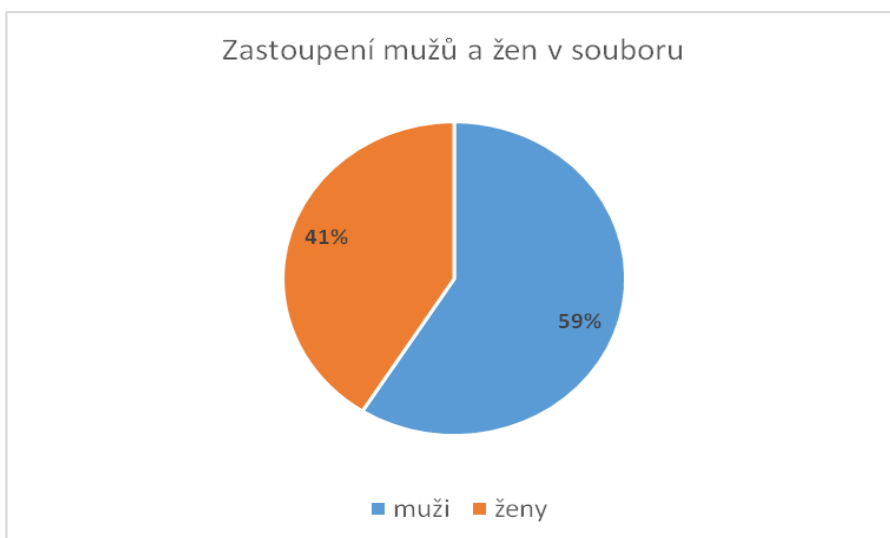
Dle výše popsaných pravidel byli do protokolu zaznamenáváni všichni pacienti s diagnostikovanou AP. Po vyřazení pacientů nespádajících pod zapojená nemocniční pracoviště, bylo během sledovaného období do studie zařazeno celkem 261 pacientů. Spádová oblast péče zapojených pracovišť činí v průměru 1300000 obyvatel. Roční incidence akutní pankreatitidy na tomto sledovaném území tedy činila 10,04 případů na 100 tisíc obyvatel.

7.2.2.1 Základní charakteristika:

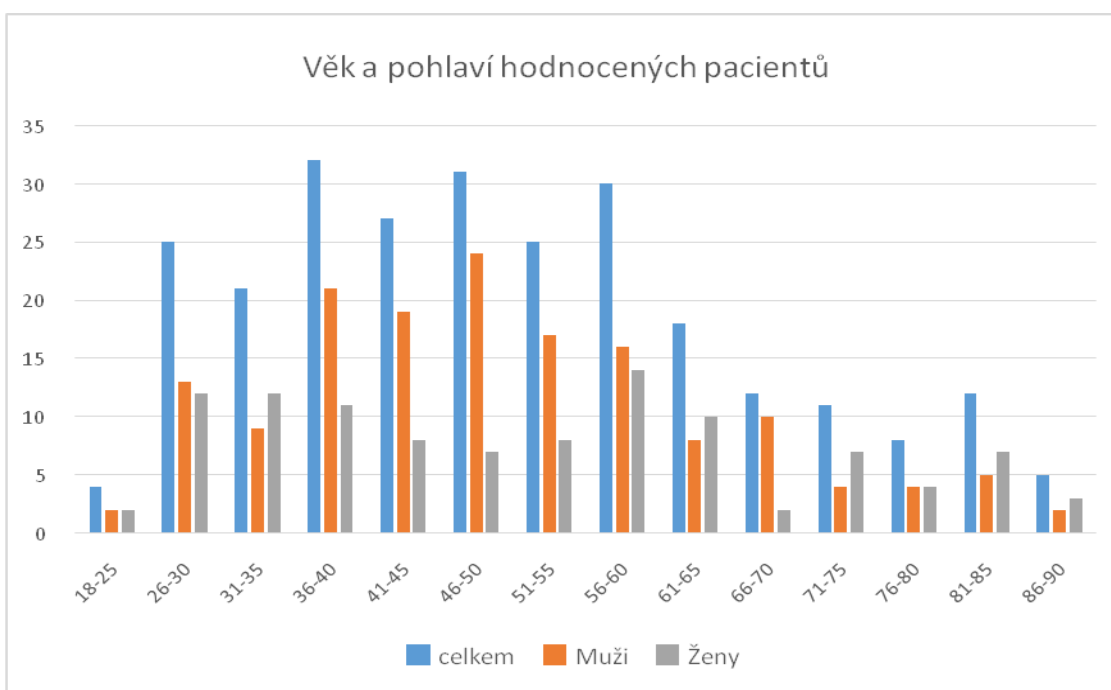
V souboru bylo větší zastoupení mužů 154 (59%) než žen, kterých bylo 107 (41%). Střední věk pacientů činil 49 let, přitom se výrazně nelišil střední věk mužů a žen (48 let a 52 let). Nejmladšímu pacientovi bylo 18 let a nejstaršímu 89 let. Základní charakteristiky souboru pacientů shrnuje *tabulka 7.2.1* a *graf 7.2.1*. Histogram věku pacientů u žen, mužů a celkově zobrazuje *graf 7.2.2*.

Tabulka 7.2.1 Základní charakteristika souboru

	celkem	muži	ženy
incidence	10,04/100 tisíc obyvatel		
počet pacientů	261	154	107
průměrný věk(SD)	50,8 let (16,2)	49,7 (14,8)	52,2 (18,1)
střední věk	49 let	48 let	52 let
95% IS	48,8 - 52,7 let	47,4 - 52,1	48,7 - 55,7
min.-max.	18 - 89 let	18-87 let	18-89 let



Graf 7.2. 1



Graf 7.2. 2 Histogram věku hodnoceného souboru

7.2.2.2 Etiologie:

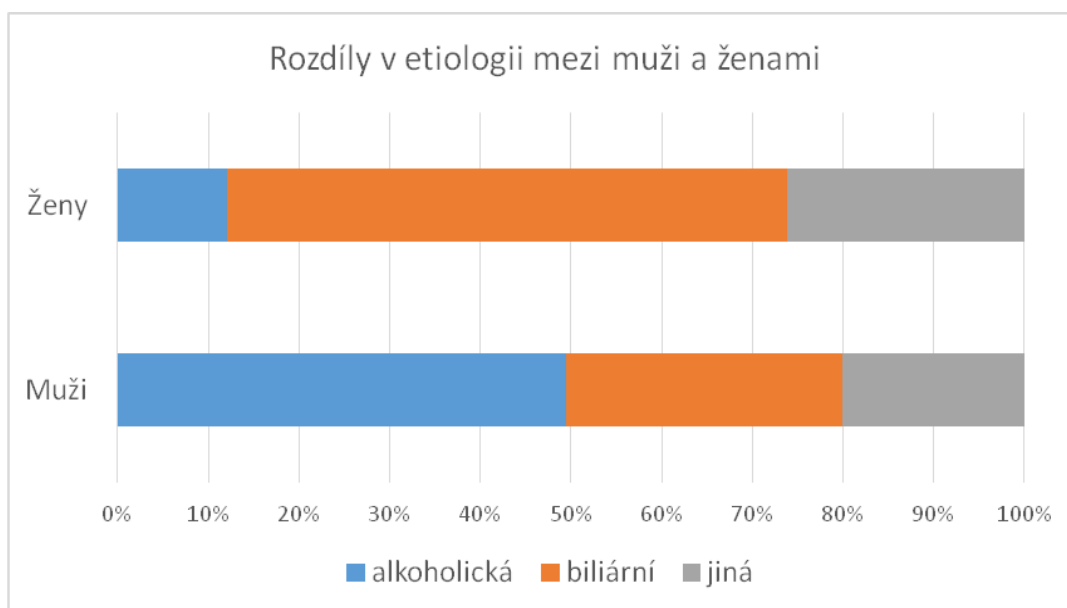
Biliární etiologie byla v souboru identifikována nejčastěji - 43,3%, následována etiologií alkoholickou - 34,1%. Rozdíl mezi zastoupením biliární a alkoholické etiologie AP byl markantní mezi muži a ženami. Zatímco alkoholická etiologie byla u mužů nejčastější (49,4% mužů), u žen byla celkově zastoupena jenom v 12,1%. Biliární AP byla daleko

nejzastoupenější u žen s 61,7% zatímco u mužů tvořila biliární etiologie druhou nejčastěji zastoupenou s 30,5%. Rozdíl v etiologickém zastoupení mezi muži a ženami byl statisticky významný ($p < 0,001$). **Tabulka 7.2.2** a **graf 7.2.3** shrnuje a zobrazuje rozložení etiologií mezi muži a ženami v souboru.

Tabulka 7.2.2 Zastoupení etiologií AP mezi muži a ženami v souboru

Etiologie	Muži (% mužů)	Ženy (% žen)	Celkem (%)
biliární*	47 (30,5%)	66 (61,7%)	113 (43,3%)
alkoholická*	76 (49,4%)	13 (12,1%)	89 (34,1%)
Jiná	31 (20,1%)	28 (26,2%)	59 (22,6%)

* statisticky významný rozdíl ($p < 0,001$) mezi muži a ženami v zastoupení základních etiologií



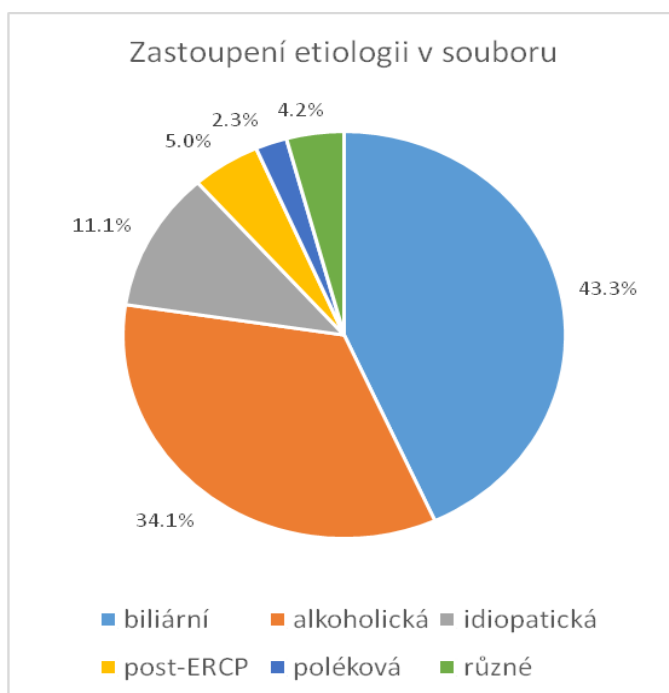
Graf 7.2. 3- * statisticky významný rozdíl ($p < 0,001$) mezi muži a ženami v zastoupení základních etiologií

Rozlišení v zastoupení dalších etiologií již nebylo tak markantní. U 29ti pacientů nebyl nalezen etiologický faktor AP. Idiopatická AP byla tedy zastoupena 11,1%. Mezi další nejzastoupenější identifikované terapie patřila etiologie post-ERCP AP (5% celku), poléková

AP (2,3% souboru) u zbylých 11(4,2%) případů byly identifikovány různé příčiny AP. Celkové rozložení etiologií v souboru shrnuje **Tabulka 7.2.3.** a **graf 7.2.4.**

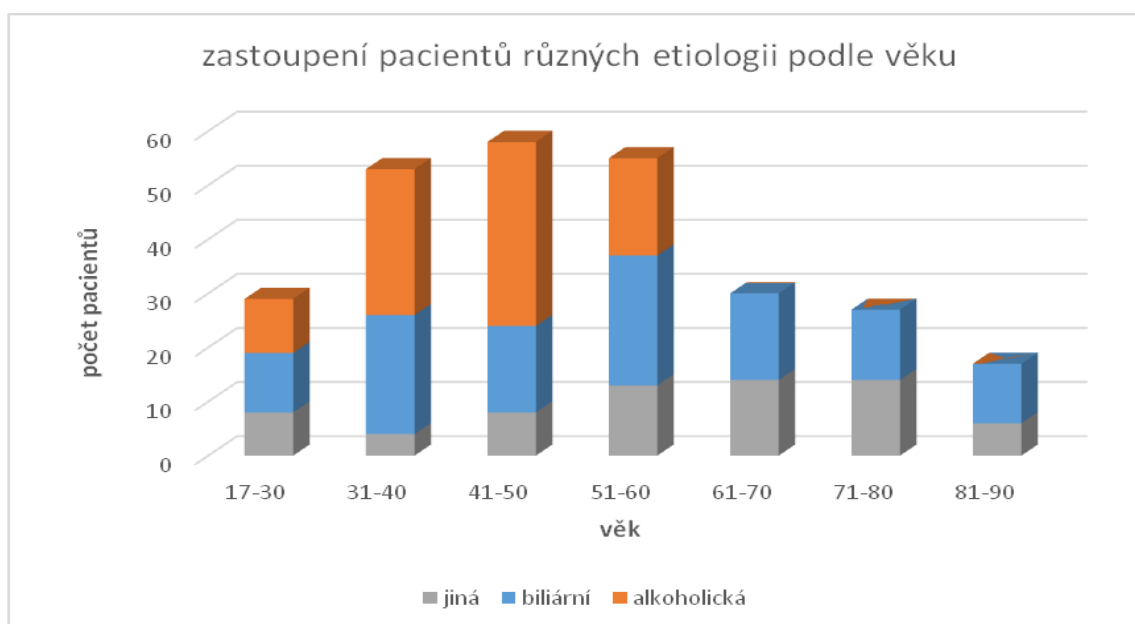
Tabulka 7.2.3 Zastoupení etiologií v souboru

etiologie:	počet:	%
biliární	113	43,3%
alkoholická	89	34,1%
idiopatická	29	11,1%
post-ERCP	13	5,0%
poléková	6	2,3%
různé	11	4,2%
celkem:	261	100%



Graf 7.2. 4

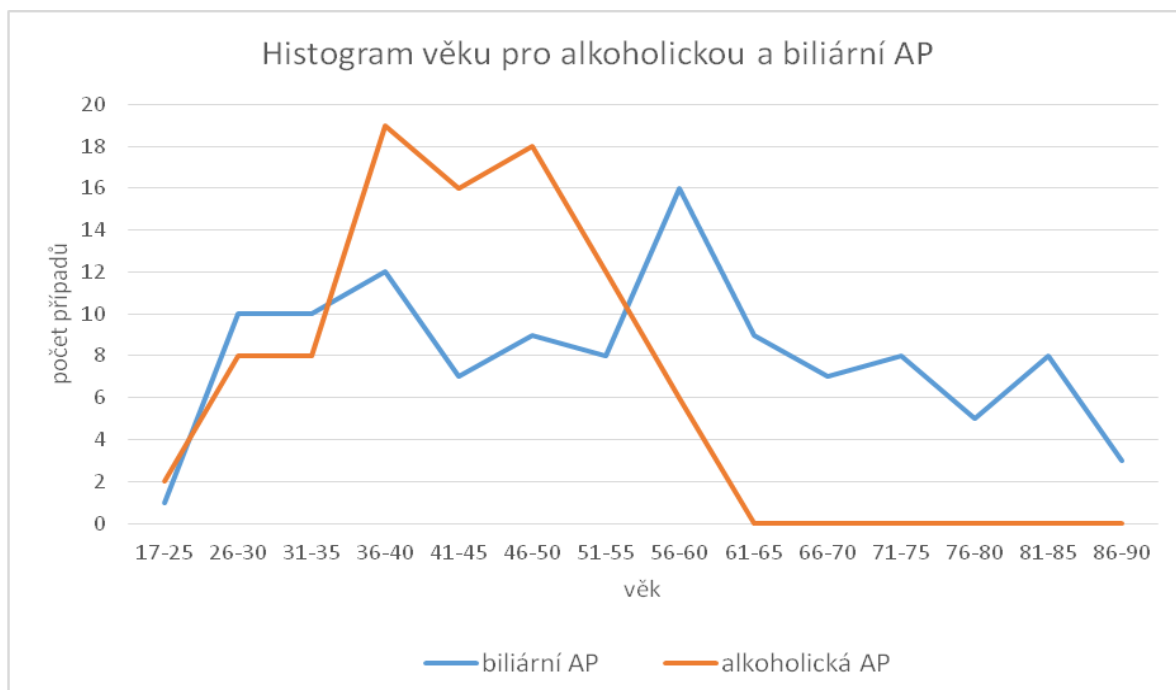
Nejstarší pacient s alkoholickou AP měl 60 let, ve vyšších věkových skupinách již pacienti s alkoholickou AP zastoupeni nebyli. Zastoupení etiologií AP podle věku pacientů v souboru znázorňuje **graf 7.2.5.**



Graf 7.2. 5

7.2.2.3 Střední věk:

Věk pacientů s biliární AP byl významně vyšší ($p < 0.001$), než u pacientů s alkoholickou AP. Rozložení počtu případů s alkoholickou a biliární AP zobrazuje **graf 7.2.6**.



Graf 7.2. 6

Lze zde pozorovat, že alkoholická AP má v našem souboru dva vrcholy výskytu v nižších věkových skupinách (36-40 let a 46-50 let) a nulový výskyt po 60 letech věku. Biliární AP je naopak téměř rovnoměrně rozložená ve věkových skupinách, s vrcholem výskytu v 56-60 letech. Celkově vyšší věk u biliární AP se projevil také ve středním věku, kdy střední věk u biliární AP byl 55 let, zatímco u alkoholické AP byl střední věk 43 let.

Pacienti s jinými etiologiemi AP byly v souboru taktéž poměrně rovnoměrně rozloženi ve věkových kategoriích, podobně jako pacienti s biliární AP. Nejvyšší střední věk byl nalezen u idiopatické AP (63let). Pacienti s post ERCP AP měli střední věk 56 let a skupinou s nejnižším středním věkem byla poléková AP (42,5 roku).

7.2.2.4 Úmrtí:

Z celkového počtu pacientů zemřelo 28, celková letalita akutní pankreatitidy ve sledovaném souboru byla 10,7% a mortalita 1,077 na 100 tisíc obyvatel a rok. Letalita u mužů a žen se přitom příliš nelišila, zemřelo 11% mužů a 10,3% žen. Při srovnání podílu úmrtí v jednotlivých etiologických skupinách, zjistíme, že hlavní zastoupené etiologie - biliární a alkoholická, se v podílu úmrtí příliš neliší (8% úmrtí u biliární a 9% u alkoholické AP), zatímco ostatní etiologie mají podíl úmrtí vyšší, celkem 11/59 tedy 18,6%. Podíváme-li se blíže na tato úmrtí, zjistíme, že u polékové AP nemáme žádné úmrtí, jedno úmrtí bylo na post-ERCP akutní pankreatitidu, 3 úmrtí u různých dalších etiologií a celkem 7 úmrtí u idiopatické AP. **Tabulka 7.2.4** srovnává podíl úmrtí a střední věk v jednotlivých etiologických skupinách se středním věkem zemřelých.

Tabulka 7.2.4 Počet úmrtí a střední věk podle etiologických skupin

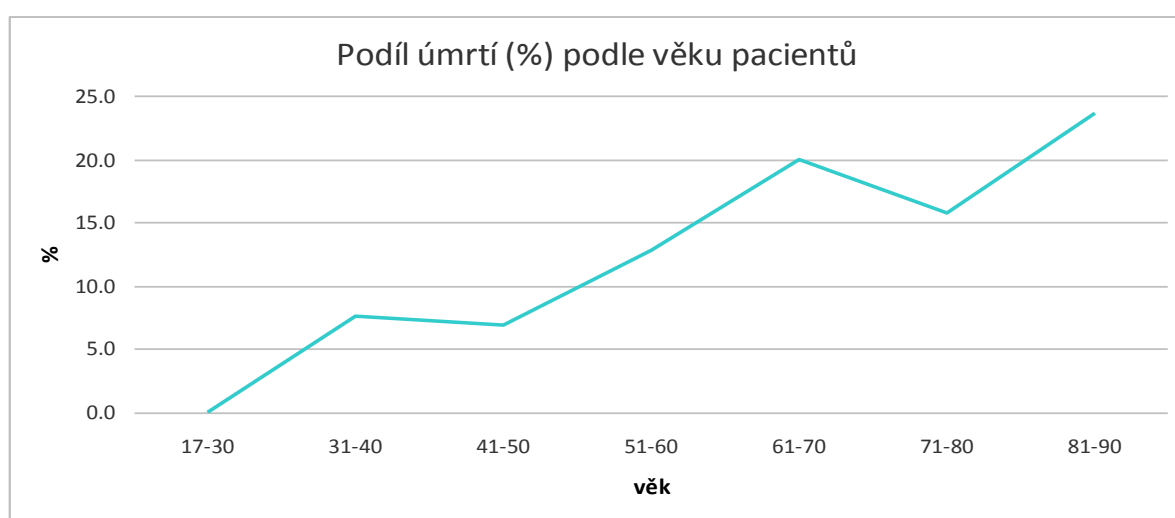
Etiologie:	celkem případů	úmrtí celkem; %	Střední věk	stř.věk zemřelí
Biliární	113	9 8,0%	55*	62
Alkoholická	89	8 9,0%	43*	45
Idiopatická	29	7 24,1%	64	65
post ERCP	13	1 7,7%	56	69
Poléková	6	0 0,0%	42,5	
Různé	11	3 27,3%	60	77
Celkem	261	28 10,7%	49	58

* významný rozdíl byl nalezen mezi středním věkem pacientů s alkoholickou a biliární etiologií AP ($p < 0.001$).

Pokud porovnáme střední věk v jednotlivých skupinách, můžeme si všimnout, že většinou etiologické skupiny s nižším středním věkem pacientů mají také nižší podíl úmrtí a naopak. Střední věk zemřelých nemocných je ve všech skupinách kromě alkoholické a idiopatické AP výrazně vyšší. Celkový střední věk zemřelých pacientů je o 9 let vyšší, než střední věk celého souboru (58 let).

7.2.2.5 Korelace úmrtí s věkem:

Když jsme vyhodnotili histogram podílu úmrtí pacientů podle jejich věku, nápadný byl vzrůstající trend úmrtí s věkem. **Graf 7.2.7** zobrazuje podíl úmrtí v závislosti na věku pacientů.



Graf 7.2. 7

Ke statistickému hodnocení podílu úmrtí v souboru dle věku jsme pacienty rozdělili do tří věkových kategorií; pacienti do 40 let, mezi 40-59 lety a 60 a více let věku. V těchto kategoriích byli pacienti relativně rovnoměrně rozděleni. Zjistili jsme, že letalita AP v souboru v jednotlivých věkových skupinách graduálně stoupá. Ve skupině do 40 let jsme měli podíl úmrtí pouze 2,7%, ve střední věkové skupině 40-59 let byl podíl úmrtí 10,8% a ve skupině 60 a více let zemřelo až 18,2% pacientů. Tyto rozdíly podílu úmrtí ve věkových skupinách byly vyhodnoceny jako statisticky významné ($p=0,005$). Přitom podíl těžké AP podle původní Atlantské klasifikace se v jednotlivých skupinách neliší výrazně, naopak v nejvyšší věkové skupině, kde je také největší podíl úmrtí máme nejmenší počet pacientů s těžkou AP. **Tabulka 7.2.5** srovnává podíly úmrtí a tíži AP v jednotlivých věkových skupinách.

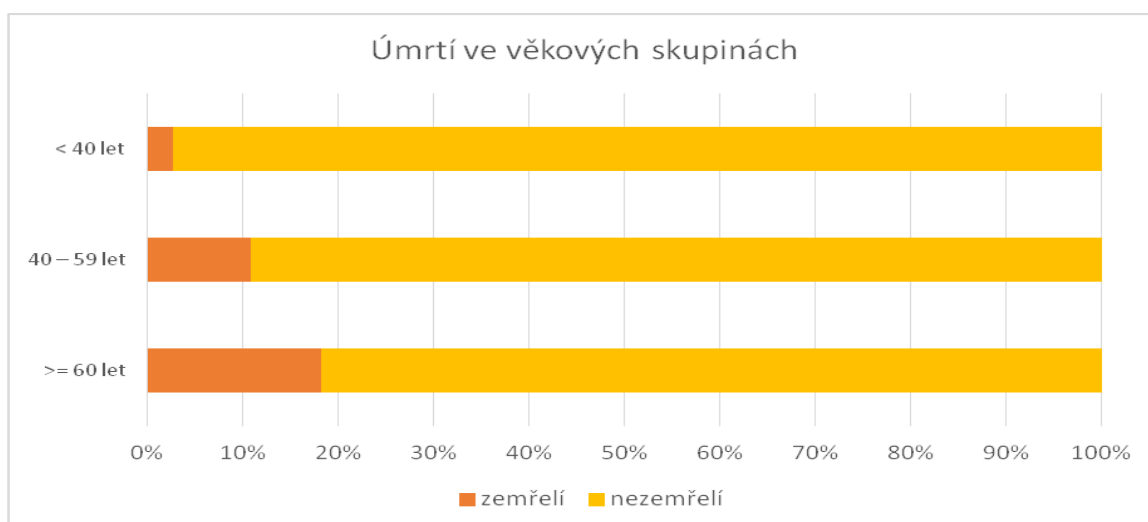
Tabulka 7.2.5 Úmrtí a tíže AP ve věkových skupinách

věkové skupiny	18-39 let		40-59 let		60 a více let	
počet	73		111		77	
podíl těžké AP(N;%)	32	43,8%	59	53,2%	27	35,1%
úmrtí-alkoholická AP(N;%)	1	3,2%	7	12,2%	0	0%
úmrtí-biliární AP(N;%)	1	3,2%	2	5,7%	6	12,8%
úmrtí-jiná AP(N;%)	0	0,0%	3	15,8%	8	27,6%
úmrtí celkem (N;%)	2	2,7%*	12	10,8%*	14	18,2%*

* statisticky významné rozdíly($p=0,005$) byly nalezeny v podílu úmrtí mezi jednotlivými věkovými kategoriemi

Rovněž si můžeme všimnout, že pokud jednotlivá úmrtí rozdělíme podle etiologických skupin, procentuální podíl úmrtí v každé etiologické skupině vždy vzrůstá s vyšší věkovou skupinou s jedinou výjimkou alkoholické AP v nejvyšší věkové skupině, zde byla pouze jedna 60 letá pacientka s alkoholickou recidivující lehkou AP, která nezemřela.

Trend stoupající letality v našem souboru s vyšším věkem je zobrazen v **grafu 7.2.8**.



Graf 7.2. 8- statisticky významné rozdíly($p=0,005$) byly nalezeny v podílu úmrtí mezi jednotlivými věkovými kategoriemi

7.2.2.6 Tíže onemocnění:

Tíže akutní pankreatitidy byla u všech pacientů v souboru zhodnocena podle původní Atlantské klasifikace z r. 1992. 45% pacientů souboru mělo těžkou akutní pankreatitidu. Nejvyšší podíl pacientů s těžkou akutní pankreatitidou byl zaznamenán u alkoholické pankreatitidy (55%), následováno biliární (44,3%). U idiopatické pankreatitidy byl podíl těžkých forem 35,7%, u post ERCP 23% a u polékových pankreatitid byly všechny klasifikovány jako lehké AP (0%). U pacientů s těžkou AP bylo rozdělní jednotlivých etiologií následující: alkoholická 41,5% , biliární 42,4% a jiné 16,1%. Letalita pacientů s diagnostikovanou těžkou formou onemocnění dosahovala 23,7%.

7.2.2.7 Terapie:

Ze 113 pacientů s diagnostikovanou biliární akutní pankreatitidou 68 jich podstoupilo časné ERCP (do 72 hodin od počátku příznaků onemocnění). Z našich dat plyne, že časná ERCP byla prováděna rovněž u lehké AP. Celkem 32 časných ERCP zákroků bylo provedeno u lehké a 42 zákroků u těžké AP. U těžké biliární AP byl po provedení časné ERCP nižší podíl úmrtí. 19% pacientů s těžkou biliární AP a časnou ERCP zemřelo oproti 26,3% pacientů s těžkou biliární AP, kde časná ERCP nebyla provedena. Tento rozdíl v letalitě u jednotlivých skupin se však neprokázal jako statisticky významný. Operace pankreatu byla provedena u 19 ze všech pacientů. Jednalo se o laparotomickou nekrozektomii, laváž a drenáž. 8 operovaných pacientů zemřelo, což odpovídá pooperační letalitě 42,1%. To by odpovídalo trendu uchylování se k chirurgické terapii pouze v nejtěžších případech AP. **Tabulka 7.2.6** shrnuje podíl pacientů s časnou ERCP a bez ní a osud pacientů.

Tabulka 7.2.6 Provedení časné ERCP u biliární AP

	celkem	lehká AP	těžká AP	počet úmrtí	podíl úmrtí u těžké AP(%)
s časnou ERCP	74	32	42	8	19%
bez časné ERCP	187	111	76	20	26.30%

7.2.3 Diskuze

Podle odborných publikací z nejrůznějších koutů světa máme záznamy o vzrůstu incidence a zdá se, jakoby tento trend byl uniformní celosvětově. V jednotlivých studiích z poslední doby se incidence pohybuje mezi 5-100 případy/ 100 tisíc obyvatel ročně. Přitom je samozřejmě důležité, o jakou velikost sledované oblasti se jedná, zda byla data získána z jediné, či z více institucí a zda bylo možno ve studii pokrýt celou sledovanou oblast, anebo některá data unikla díky dalším zařízením, která se na studii v oblasti nepodílela. Přirozeně tedy čísla vyjadřující incidenci ve studiích budou častěji podhodnocena, než nadhodnocena. Incidence v naší studii se pohybuje spíše na dolní hranici publikovaných incidencí.

Ač v některých menších studiích není zaznamenán vzrůst incidence, či může být dokonce pokles^{55, 56, 57}, naprostá většina studií z mnoha zemí světa popisuje vzrůstající incidenci v posledních desetiletích^{58, 59, 60, 61, 62, 63}. Důvody těchto trendů jsou stále diskutovány. Mezi četné faktory dávané do souvislosti s vyšší incidencí je stárnutí populace a z toho plynoucí nárůst komorbidit spojených s vyšší incidencí AP, například obezity a v té návaznosti i nárůst hyperlipidemií i cholelitiázy v populaci⁶⁴. Další roli může hrát též léková polypragmatie, či častější provádění ERCP. Mezi jiné často diskutované faktory patří nárůst v konzumaci alkoholu, či spotřebě hormonální antikoncepce. V poslední době se uvažuje o AP jako o onemocnění s multifaktoriálními příčinami, vzhledem k faktu, že u většiny lidí s rizikovými faktory vzniku AP jako cholecystolithiáza, anebo nadměrná konzumace alkoholu, se nikdy AP nevyvine^{65, 66}. Jedna z nejvyšších incidencí ve světě navíc s velmi rychlým nárůstem byla popsána Fagenholzem et al. v národní retrospektivní studii z USA, kdy mezi lety 1988 až 2003 došlo k nárůstu incidence onemocnění ze 40 na 70 případů na 100 tisíc obyvatel ročně⁶¹. I díky tomuto nárůstu je nyní AP ve Spojených státech amerických třetí nejčastější diagnózou při propuštění z hospitalizace⁶⁷. Existuje proto předpoklad, že i v následujících letech bude AP hrát významnou roli.

Co se týče predominantní etiologie v souborech, můžeme rovněž díky extenzivně probíhajícím epidemiologickým studiím v průběhu desetiletí pozorovat jistý vývoj. Pomineme-li poněkud bizarní výčet nejzastoupenějších etiologií v souboru z 50.let 20 století⁶⁸, v pozdějších desetiletích většinou uniformně převládá buď etiologie biliární anebo alkoholická. Tyto dvě nejzastoupenější etiologie pak mezi sebou někdy soutěží, kdy jedna vzrůstá a druhá má klesající trend tak, jak je tomu v dánské studii Lindkvista a spolupracovníků⁶⁹. Zatímco zde má biliární etiologie vzrůstající trend a alkoholická je na

ústupu, ve studiích z Velké Británie, kde můžeme porovnávat výsledky již od 50.let, jsou tyto trendy spíše opačného rázu^{60,70}. Ač u nás nemáme studie, které by mapovali větší populaci a delší časové období, ze zatím publikovaných prací vyplývá, že se Česká Republika řadí spíše ke krajinám s převládající biliární etiologií, přestože v naší práci biliární etiologie významnou měrou nepřevyšovala alkoholickou^{71,72}. Podobná situace se nachází rovněž v krajinách geograficky blízkých, jako je Německo a Polsko^{73,74}. Téměř konstantně je ve studiích včetně té naší biliární etiologie spojována se staršími pacienty a je hlavní etiologií u žen. Naopak alkoholická AP převládá u mužů mladšího věku. Zvláštní je v našem souboru absence alkoholické AP ve věku nad 60.let, podobnou situaci popsal také Lankisch et al⁷⁵. Vyšší nebo nižší tíže či úmrtnost u jednotlivých etiologií AP je rovněž diskutovaným tématem. Přestože některé studie uvádí vyšší podíl úmrtí u alkoholické anebo idiopatické AP, zdá se, že AP je pouze jedním onemocněním, ke kterému může vést velké množství inzultů různých typů a není zatím prokázáno, že by například alkohol vyvolával těžší akutní pankreatitidu. Vyšší podíl úmrtí a těžké AP je zde spíše odrazem nižšího diagnostikování tohoto onemocnění u pacientů zejména s lehkou atakou, kteří z hospitalizace předčasně odcházejí, anebo nemocniční péči odmítnou a tudíž se do sledovaného souboru nedostanou, popřípadě utrpí perakutní ataku, která může být diagnostikována až na pitevním stole popřípadě vůbec. Více než dvojnásobnou letalitu oproti alkoholické a biliární etiologii měla v našem souboru idiopatická pankreatitida. V souladu s těmito výsledky Chen et al. pozoruje vysoký podíl úmrtí a charakteristiku idiopatické akutní pankreatitidy, kde převažují ženy a pacienti vyšších věkových skupin, stejně jako u nás⁷⁶.

Nárůst výskytu incidence AP v závislosti na vzrůstajícím věku je dostatečně popsána v odborné literatuře, obzvláště se to vztahuje k biliární a dalším etiologiím AP kromě alkoholické^{68,77}. V naší studii podíl úmrtí stoupá s věkem několikanásobně a to bez ohledu na etiologii a rovněž na podíl těžké AP dle původní atlantské klasifikace. K podobnému výsledku přišel Fan et al., který porovnal rovněž příčiny úmrtí u starších pacientů a našel u nich větší počet úmrtí vyplívajících spíše z chronických komorbidit u starších pacientů, než související s přímými komplikacemi AP⁷⁸. Podíl komorbidit na vyšší úmrtnosti starších pacientů je také diskutován v dalších pracích⁷⁹. Další studie pozorující vliv věku na zvýšení úmrtnosti na onemocnění AP jsou Goldacre et al a Floyd et al.^{62,71}. Rovněž Frey et al. nalézají tento trend v obrovské studii zahrnující celkem přes 70 tisíc pacientů⁸⁰.

Někteří další autoři ve svých pracích naopak souvislost mezi vyšší úmrtností a věkem nepotvrzují. První kontrolovaná studie přímo zaměřená na problematiku věku u AP byla

provedena na Mayo klinice v USA skupinou Gardner et al⁸¹. Studie byla navržena tak, aby zohledňovala rovněž další možné faktory tíže a úmrtnosti, takže obě skupiny pacientů, zkoumaná i kontrolní se nelišili ani průměrným BMI, poměrem jednotlivých etiologií akutní pankreatitidy a rovněž ani počtem komorbidit, pouze věkovou skupinou s hranicí 70ti let. Autoři shrnuli své výsledky konstatováním, že věk je opravdu nezávislý faktor podmiňující zvýšenou úmrtnost. Naopak skupina Kim et al. ve své studii nepotvrdila nárůst úmrtnosti se vzrůstajícím věkem, místo toho ukázala paradoxně vyšší CT severity index u mladších pacientů⁸². Pokud se podíváme na rozdíly mezi těmito studii, můžeme si všimnout, že zatímco ve studii Gardnera et al. byli v rámci metodiky do skupin přijímáni pouze pacienti s predikcí těžké AP podle kritérií původní atlantské klasifikace, ve studii Kima et al. měla většina pacientů pouze lehkou formu AP. Je tedy možné, že kvůli menšímu počtu pacientů s těžkou AP se tento vliv závislosti úmrtnosti na věku nemusel potvrdit. Lze rovněž spekulovat, že lehká forma AP si i přes nepříznivé faktory ponechává svou charakteristiku nekomplikovaného onemocnění s nízkou až žádnou mortalitou, zatímco pouze těžká forma AP je spojena s prudkým nárůstem mortality ve vyšších věkových skupinách. V našem souboru jsme zaznamenali vyšší podíl těžké AP, než by se očekávalo u epidemiologické populační studie, podobně jako u Barreto et al. Tento autor také popsal souvislost mezi úmrtností a zvyšujícím se věkem⁸³. Dalším, kdo publikoval zajímavou práci zabývající se rovněž problematikou věku u AP byl Sandzén et al⁴. Ve své populační studii rovněž potvrdili stoupající podíl úmrtí u starších pacientů, nespécifikovali ale podíl pacientů, kteří měli těžkou formu AP. Současně ale v souboru zavedli termín „standardizovaný poměr úmrtnosti“ (SMR). Tento poměr hodnotil úmrtnost pacientů nejenom podle věku, ale rovněž zohledňoval pozadí úmrtnosti v dané populaci a věkové skupině. Přestože prostý podíl úmrtí v souboru s věkem stoupal, tento parametr měl naopak se stoupajícím věkem klesající tendenci. Autoři vyhodnotili tento trend jako možnou sníženou agresivitu nemoci ve vyšších věkových kategoriích, nicméně k tomuto závěru by bylo potřeba dále oddělit pacienty i podle tíže AP, protože za vysvětlení těchto výsledků by mohl stát také fakt, že ve vyšších věkových skupinách byl podíl těžkých forem AP v souboru nižší, stejně jako v našem souboru. Vzhledem k těmto ne zcela jednoznačným výsledkům by bylo vhodné provést nejlépe multicentrickou a kontrolovanou studii anebo metaanalýzu. Toto je ale ztíženo zejména faktem, že způsob, jakým jednotlivé studie hodnotily tíži akutní pankreatitidy se často velmi lišil. Tím se opět dostáváme k potřebě jasně daných a jednoduše použitelných, univerzálních pravidel při klasifikaci AP.

Z našich dat je rovněž patrné, že akutní časné ERCP (do 72. hodin od počátku příznaků) bylo prováděno, jak u těžké, tak i u lehké AP. Podle posledních přijatých guidelinů mezinárodní pankreatologické společnosti i podle některých starších britských doporučení, která platila i v době probíhající studie, je časná ERCP pro svá rizika i častou neúčinnost doporučována pouze u predikované těžké AP. Současně dnešní doporučení kromě této podmínky ještě stanovují podmínku přítomnosti cholangitidy u AP, jako známky přetrvávající obstrukce ve žlučových cestách^{1, 84}.

Naše studie zaznamenala několik omezení, která se projevila na výsledcích. Předně, i když bylo do studie zapojeno množství důležitých center a pracovišť, která pečují o pacienty s AP z regionu včetně terciárního konziliárního centra, studie nepokrývá všechna nemocniční pracoviště z regionu, a současně také proto není zcela možné určit přesný počet obyvatel ze spádové oblasti pouze center zapojených do studie. To se pravděpodobně projevilo poddiagnostikováním případů AP v regionu a tedy nižší uvedené, než skutečné incidence v regionu. Odpovídalo by tomu i poměrně vysoké procento pacientů s těžkou AP v porovnání s epidemiologickými populačními studii z jiných zemí. Přesto naše studie je první na území ČR, která se pokusila o epidemiologické zmapování onemocnění AP v regionu. Dále by bylo zajímavé výsledky vyhodnotit také z pohledu nové revidované klasifikace AP. Bohužel ale návrh studie pocházel z roku 2008, tedy když proces revize klasifikace teprve začínal a ani retrospektivně nebylo možné dohledat informace potřebné k překlasifikování všech pacientů ze všech zúčastněných center. Je rovněž možné, že i v rámci zúčastněných pracovišť nebyli všichni pacienti s hospitalizací pro AP dohledáni. Jak bylo zmíněno výše, pacienti z části lůžkových oddělení, která tak často nepečují o pacienty s AP, byla dohledávána dodatečně podle hlavních i vedlejších propouštěcích diagnóz z počítačového systému. Je přitom možné, že ne všichni pacienti měli propouštěcí diagnózu správně zaznamenanou. Spanier et al. uvádí, že kvůli chybám v zadávání kódů do nizozemského národního registru byla akutní pankreatitida poddiagnostikována až o 15,8%⁸⁵. Razavi et al.⁸⁶ uvádí nález nezanedbatelného podílu falešně negativních případů AP a to zejména u pacientů s již uvedenou chronickou pankreatitidou. Je rovněž pravděpodobné, že část pacientů ze studie unikla díky zanedbání příznaků, anebo odmítnutí hospitalizace, to je pravděpodobné zejména u pacientů s lehkou formou alkoholické AP. Rovněž by tomu odpovídal fakt, že u nás právě alkoholická AP měla nejvyšší poměr těžkých forem. Práce Anderssona et al. hodnotí AP identifikovanou mimo nemocnici teprve ze sekčních nálezů jako významný problém často propojený se sociální deprivací⁸⁷. V našem souboru pacientů dominuje poměrně vysoký podíl úmrtí oproti ostatním studiím z České republiky i okolních zemí. Vzhledem k tomu, že nejde o letalitu se

stanoveným časovým rámcem 30ti či 60ti dnů, ale pacienti byli sledováni až do jejich propuštění, mnohdy po několika měsících u těžké AP, je pravděpodobné, že jistý podíl úmrtí nebude souviset jenom s akutní pankreatitidou, ale může mít souvislost s více faktory např. zhoršením jiného chronického onemocnění, popřípadě nozokomiálním onemocněním, navazujícím na akutní pankreatitidu. Ostatně podíl úmrtí na těžkou formu akutní pankreatitidy v naší studii se příliš neliší od jiných geograficky blízkých studií^{88, 89} což by dále potvrzovalo domněnku poddiagnostikování pacientů s lehkou pankreatitidou ve studiích, vzhledem k absenci zapojení některých menších nemocničních center z regionu do stávající studie⁹⁰.

V naší studii bylo celkem 11,1% idiopatických AP, to je v souladu s britskými i americkými doporučeními pro AP^{85, 91}, kdy by etiologie měla být určena alespoň v 75 či 80 procentech případů.

Reference:

¹ Goor H. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute Pancreatitis, *Pancreatology*. 2013;13 (2013): e1-e15.

² Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. summary of the international symposium on acute pancreatitis, atlanta, ga, september 11 through 13, 1992. *Arch Surg*. 1993;128(5):586-590.

³ Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis 2012: Revision of the atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-111.

⁴ Brisinda G, Crocco A, Giustacchini P. Classification of the Severity of Acute Pancreatitis: How Much Is Really Needed for a New Classification? *Ann Surg*. 2014; 0(0):1-2. Categories of Severity. *Pancreas*. 2013;42(3):389-391.

⁶ Babu RY, Gupta R, Kang M, et al. Predictors of surgery in patients with severe acute pancreatitis managed by the step-up approach. *Ann Surg*. 2013;257:737-750.

⁷ Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips AR, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010;139(3):813-20.

⁸ Vege SS, Gardner TB, Chari ST, Munukuti P, Pearson RK, Clain JE, et al. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include "moderately severe acute pancreatitis". *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):710-5.

⁹ Cobb JP, O'Keefe GE. Injury research in the genomic era. *Lancet*. 2004;363(9426):2076-83.

-
- ¹⁰ Petrov MS, Chong V, Windsor JA. Infected pancreatic necrosis: Not necessarily a late event in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(27): 3173-3176.
- ¹¹ De Campos T, Parreira JG, Assef JC, Rizoli S, Nascimento B., Classification of acute pancreatitis. Classificação de gravidade na pancreatite aguda. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2013; 40(2): 164-168.
- ¹² Le Mee J, et al. Incidence and reversibility of organ failure in the course of sterile or infected necrotizing pancreatitis. *Archives of Surgery*. 2001;136(12):1386-1390.
- ¹³ Pramod KG, Kaushal M, Girish KP, et al. Association of extent and infection of pancreatic necrosis with organ failure and death in acute necrotizing pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005;3(2):159-166.
- ¹⁴ Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995; 23(10): 1638-1652.
- ¹⁵ Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: An international multidisciplinary consultation. *Ann Surg*. 2012; 256(6): 875-880.
- ¹⁶ Mole DJ, Olabi B, Robinson V, Garden OJ, Parks RW. Incidence of individual organ dysfunction in fatal acute pancreatitis: analysis of 1024 death records. *HPB*. 2009; 11: 166-170.
- ¹⁷ Gerzof SG, Banks PA, Robbins AH, et al. Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography guided aspiration. *Gastroenterology*. 1987; 93: 1315-1320.
- ¹⁸ Rau B, Pralle U, Mayer JM, Beger HG. Role of ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis. *Br J Surg* 1998; 85:179-184.
- ¹⁹ Choi JH, Choi JH, Park DH, et al. Clinical relevance of revised Atlanta classification focusing on severity classification. *Pancreatol*. 2013;13(4):S6.
- ²⁰ Isenmann R, Buechler M, Uhl W, et al. Pancreatic necrosis: an early finding in severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 1993;8:358-61.
- ²¹ Spanier BMW, Nio Y, van der Hulst RWN, et al. Practice and yield of early CT scan in acute pancreatitis: a Dutch observational multicenter study. *Pancreatol*. 2010;10:222-8.
- ²² Van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed AU, Schrijver AM, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology*. 2011;141: 1254-63.
- ²³ Beck WC, Bhutani MS, Raju GS, Nealon WH. Surgical management of late sequelae in survivors of an episode of acute necrotizing pancreatitis. *J Am Coll Surg*. 2012;214:682-8.
- ²⁴ Besselink MG, Verwer TJ, Schoenmaeckers EJ, Buskens E, Ridwan BU, Visser MR, et al. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. *Arch Surg*. 2007;142:1194-201.
- ²⁵ Johnson C, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. 2004;53(9):1340-1344.
- ²⁶ Bradley EL. Atlanta redux: Revisiting the severity stratification system for acute pancreatitis. *Ann Surg*. 2012;256(6):881-882.
- ²⁷ Talukdar J, Bhattacharrya A, Rao B, Sharma M, Reddy DN. Clinical utility of the Revised Atlanta Classification of Acute Pancreatitis in a prospective cohort: Have all loose ends been tied? *Pancreatol*. 2014.
- ²⁸ He WH, Lu NH, Chen YX, et al. Analysis of severity of 932 patients with acute pancreatitis accordance with the revised Atlanta classification. *J gastroenterology hepatology*. 2013;28(3):679-680.
- ²⁹ Nawa H, Mounzer R, Yadav D, et al. Revised atlanta and determinant-based classification: application in a prospective cohort of acute pancreatitis patients. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(12): 1911-1917.
- ³⁰ Acevedo-Piedra NG, Moya-Hoyo N, Rey-Riveiro M, et al. New classifications of severity of acute pancreatitis: Validation of determinant-based and revision of the Atlanta classification. *Pancreatol* 2013; 13(4):2.
- ³¹ Thandassery RB, Yadav TD, Dutta U, Appasani S, Singh K, Kochhar R. Prospective validation of 4-category classification of acute pancreatitis severity. *Pancreas*. 2013; 42(3): 392-396.
- ³² Arun V, Patanik S, Pal NR, et al. Delayed necrosectomy in severe acute necrotizing pancreatitis: Experience from a tertiary care centre. *Pancreatol*. 2014; 14: S1-S10.
- ³³ Petrov MS. Revising the Atlanta Classification of Acute Pancreatitis: Festina Lente. *J Gastrointest Surg*. 2010; 14:1474-1475.
- ³⁴ Floreánová K, Dítě P, Kianička B, Přecechtělová M. Akutní Pankreatitida - Validace nové klasifikace na souboru 159 nemocných a prognostické faktory. *Vnitřní lékařství*. 2014; přijato do tisku.
- ³⁵ Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB, et al. Fatal outcome in acute pancreatitis: Its occurrence and early prediction. *Pancreatol* 2001; 1(3): 237-241.
- ³⁶ Brisinda G, Maria G, Ferrante A, et al. Evaluation of prognostic factors in patients with acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 1999; 46(27): 1990-1997.
- ³⁷ Azab B, Chainani V, Shah N, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of major adverse cardiac events among diabetic population: A 4-year follow-up study. *Angiology*. 2013; 64(6): 456-465.

- ³⁸ Armengol-Carrasco M, Oller B, Escudero LE, et al. Specific prognostic factors for secondary pancreatic infection in severe acute pancreatitis. *Dig Surg.* 1999; 16(2): 125-129.
- ³⁹ Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Value of routine clinical tests in predicting the development of infected pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2007; 42(10): 1256-1264.
- ⁴⁰ Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *Journal of Emergency Medicine.* 1991;9(1): 71–74.
- ⁴¹ Agarwal S, Kumar P, Kapadia S. Association between red cell distribution width (RDW), inflammatory markers and cardiovascular fitness in healthy adults: Data from national health and nutrition examination survey 1999-2004. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(13):1779.
- ⁴² Means TR.. Free and Easy? Red Cell Distribution Width (RDW) and Prognosis in Cardiac Disease. *J Card Fail.* 2011; 17(4): 299-300.
- ⁴³ Allen LA, Felker GM, Mehra MR, et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail.* 2010; 16(3): 230-238.
- ⁴⁴ Förhéc Z, Gombos T, Borgulya G, et al. Red cell distribution width in heart failure: Prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J.* 2009; 158(4): 659-666.
- ⁴⁵ Newby LK, Shah SH, Sun JL, et al. (2009, November). Red Cell Distribution Width (RDW) is a Strong Predictor of Outcome and is Weakly Associated With Clinical Variables in Patients at Risk for Cardiovascular Events. In *Circulation*. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams&Wilkins;2009(120)18: S1174.
- ⁴⁶ Hu WJ, Wang AL. Clinical Analysis of the correlation of red blood cell volume distribution width(RDW)with coronary artery diseases..*Anhui Medical and Pharmaceutical Journal.* 2013; 3: 027.
- ⁴⁷ Osadnik T, Strzelczyk J, Hawranek M. Red cell distribution width is associated with long-term prognosis in patients with stable coronary artery disease. *BMC Cardiovascular Disorders.*2013; 13:113.
- ⁴⁸ Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *J Neurol Sci.* 2009; 277(1-2): 103-108.
- ⁴⁹ Kim J, Kim K, Lee JH, et al. Red blood cell distribution width as an independent predictor of all-cause mortality in out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2012; 83(10): 1248-1252.
- ⁵⁰ Grossi G, Smirne C, Burlone ME, Pinato DJ, Minisini R, Pirisi M. The Red Cell Distribution Width (RDW) is a Novel Powerful, Inexpensive Predictor of Survival for Patients who Present with Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology.*2014;60(1): 254–255.
- ⁵¹ Zeynel AO, Ahmet U, Rmzi Y, et al. Is increased red cell distribution width (RDW) indicating the inflammation in Alzheimer's disease (AD)? *Arch Geront Geriatr.* 2013;56(1):50-54.
- ⁵² Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, et al. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *Int J Cardiol.* 2010; 141(2): 141-146.
- ⁵³ Senol K, Saylam B, Kocaay F, et al. Red cell distribution width as a predictor of mortality in acute pancreatitis. *Am J Emerg Med.* 2013; 31(4): 687-9.
- ⁵⁴ Kolber W, Sporek M, Dumnicka P, et al.[Acute pancreatitis and red cell distribution width (RDW) at early phase of disease].*Przegląd Lekarski.*2013; 70(11):916-919.
- ⁵⁵ Shen HN, Lu CL, Li CY. Epidemiology of first-attack acute pancreatitis in Taiwan from 2000 through 2009: a nationwide population-based study. *Pancreas.* 2012;41(5):696-702.
- ⁵⁶ Stimac D, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnica I, et al. Epidemiology of acute pancreatitis in the north Adriatic region of Croatia during the last ten years. *Gastroenterol Res Pract.*2013;2013.
- ⁵⁷ Chamisa I, Mokoena T, Luvhengo T, et al. Changing pattern of incidence, aetiology and mortality from acute ancreatitis at Kalafong Hosital, Pretoria, South Africa, 1988-2007: A retrospective evaluation. *East&Central African Journal of Surgery.* 2010, 15(1): 35-39.
- ⁵⁸ Sandzén B, Rosenmüller M, Haapamäki MM, et al. First attack of acute pancreatitis in Sweden 1988-2003: incidence, aetiological classification, procedures and mortality -- a register study. *BMC Gastroenterol.* 2009; 9:1-10.
- ⁵⁹ Roberts SE, Williams JG, Meddings D, et al. Incidence and case fatality for acute pancreatitis in England: geographical variation, social deprivation, alcohol consumption and aetiology – a record linkage study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28:931-941.
- ⁶⁰ Fagenholz PJ, Castillo CF-D, Harris NS, et al. Increasing United States Hospital Admissions for Acute Pancreatitis, 1988–2003. *Ann Epidemiol.* 2007;17:491-491.
- ⁶¹ Floyd A, Pederson L, Lauge Nielsen G, et al. Secular Trends in Incidence and 30-Day Case Fatality of Acute Pancreatitis in North Jutland County, Denmark: A Register-based Study from 1981-2000. *Scand Gastroenterol.* 2002;37:1461-1465.
- ⁶² McKay CJ, Evans S, Sinclair M, et al. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland,1984-1995. *Br J Surg.* 1999;86:1302-1306.

- ⁶³ Yadav D, Lowenfels AB: Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreas*. 2006;33:323-330.
- ⁶⁴ Eland I, Sturkenboom M, Wilson J, et al. Incidence and mortality of acute pancreatitis between 1985 and 1995. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:1110-1116.
- ⁶⁵ Lankisch PG, Lowenfels AB, Maisonneuve P. What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas*. 2002;25:411-2.
- ⁶⁶ Venneman NG, Buskens E, Besselink MG, et al. Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: potential benefit of prophylactic cholecystectomy? *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2540-50.
- ⁶⁷ Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR, et al. The burden of gastrointestinal and liver diseases. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2128-2138.
- ⁶⁸ Blumenthal HT, Probst JG. *Pancreatitis; A clinical-pathologic correlation*. Springfield, Illinois, USA: Charles C. Thomas, 1959.
- ⁶⁹ Lindkvist B, Appelros S, Manier J, Borgstrom A. Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: Is there really an increase? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004; 2 (9):831-837.
- ⁷⁰ Goldacre MJ, Roberts SE. Hospital admission for acute pancreatitis in an English population, 1963-98: database study of incidence and mortality. *Br Med J*. 2004;328:1466-9.
- ⁷¹ Hubacsová M, Špičák J, Antoš F, et al. Acute pancreatitis - diagnosis and therapy at four Prague surgical clinics. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2001;55:167-172.
- ⁷² Procházka M, Gregar J, Zapletalová J, et al. Akutní pankreatitida - epidemiologická data ve FN Olomouc. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2008;62:27.
- ⁷³ Głuszek S, Kozieł D. Prevalence and progression acute pancreatitis in the Świętokrzyskie Voivodeship population. *Pol Przegl Chir*. 2012;84:618-625.
- ⁷⁴ Gullo L, Migliori M, Olah A, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas*. 2002;24:223-227.
- ⁷⁵ Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, et al: Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg county. A study in a defined German population. *Pancreatol*. 2002;2:469-477.
- ⁷⁶ Chen Y, Zak Y, Hernandez-Boussard T, et al. The epidemiology of idiopathic acute pancreatitis, analysis of the nationwide inpatient sample from 1998 to 2007. *Pancreas*. 2013;42:1-5.
- ⁷⁷ Lankisch P, Burchard-Reckert S, Köhler H, et al. Etiology and age have only a limited influence on the course of acute pancreatitis. *Pancreas*. 1996;13:344-349.
- ⁷⁸ Fan ST, Choi TK, Lai CS, Wong J. Influence of age on the mortality from acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1988;75(5):463-466.
- ⁷⁹ Frey C, Zhou H, Harvey D, et al. Co-morbidity is a strong predictor of early death and multi-organ system failure among patients with acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:733-742.
- ⁸⁰ Frey C, Zhou H, White R, et al. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas*. 2006;33:336-344.
- ⁸¹ Gardner TB, Vege SS, Chari ST, et al. The effect of age on hospital outcomes in severe acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2008;8:265-270.
- ⁸² Kim JE, Hwang J, Lee SH, et al. The clinical outcome of elderly patients with acute pancreatitis is not different in spite of the different etiologies and severity. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;54:256-260.
- ⁸³ Barreto SG, Rodrigues J, et al. Acute pancreatitis in Goa--a hospital-based study. *J Indian Med Assoc*. 2008;106(9):575-578.
- ⁸⁴ Gurusamy KS, Farouk M, Tweedie JH. UK guidelines for management of acute pancreatitis is it time to change? *Gut*. 2005;54:1344-1345.
- ⁸⁵ Spanier B, Schreuder D, Dijkgraaf M, et al. Source validation of pancreatitis-related hospital discharge diagnoses notified to a national registry in the Netherlands. *Pancreatol*. 2008;8:498-503.
- ⁸⁶ Razavi D, Ljung R, Lu Y, et al. Reliability of acute pancreatitis diagnosis coding in a national patient register: A validation study in Sweden. *Pancreatol*. 2011;11:525-532.
- ⁸⁷ Andersson B, Ansari D, Andersson E, et al. Fatal acute pancreatitis occurring outside of the hospital: clinical and social characteristics. *World J Surg*. 2010;34:2286-2291.
- ⁸⁸ Bogdan J, Elsaftawy A, Kaczmarzyk J, et al. Epidemiological characteristic of acute pancreatitis in Trzebnica district. *Pol Przegl Chir*. 2012;84:70.
- ⁸⁹ Kostka R, Teplan V, Slavkovsky L. 20 let s akutní pankreatitidou - trendy v epidemiologii, etiologii, diagnostice a léčbě. *Hojeni ran*. 2010;4:24-25.
- ⁹⁰ Floreanova K., Dite P., Bojkova M., Kianicka B. Epidemiology of acute pancreatitis in South Moravia. *Gastroenterol. Pol.*, 2014; 21 (1):10-16.
- ⁹¹ Baillie J. AGA Institute medical position statement on acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007;132:2019-2021.

8. Závěr

Akutní pankreatitida je závažné, dynamicky se vyvíjející a do značné míry nepředvídatelné onemocnění, vyžadující organizovanou a správně načasovanou odbornou péči lékařů z oborů chirurgie, vnitřního lékařství, radiologie, anesteziologie a intenzivní medicíny. Nejen pro jejich efektivní komunikaci v rozhodovacím procesu či předávání pacienta, ale rovněž k možnému pozdějšímu srovnávání výsledků klinických studií a rozvíjení efektivního a objektivního výzkumu je základem srozumitelná a univerzální klasifikace onemocnění.

Lze zkonstatovat, že naše studie validizovala na souboru 159 pacientů z terciárního nemocničního centra nově navrženou revidovanou atlantskou klasifikaci a její tři kategorie tíže jako samostatné jednotky dostatečně se lišící svými charakteristikami a prognózou u pacientů s akutní pankreatitidou. Podle naší vědomosti se jedná o zatím první studii validující revidovanou atlantskou klasifikaci v České Republice. Zároveň studie poukázala na dva jednoduché laboratorní testy, které by se po dalším testování mohly stát adepty na úspěšné, dostatečně důvěryhodné a dostupné prognostické ukazatele tíže a úmrtnosti u akutní pankreatitidy.

Akutní pankreatitida je onemocněním na vzestupu a značně zatěžuje zdravotnické systémy po celém světě.

V naší druhé studii jsme odhadli incidenci a mortalitu akutní pankreatitidy v Jihomoravském regionu. Identifikovali jsme nejzastoupenější etiologii, biliární pankreatitidu. Nalezli jsme významný trend nárůstu úmrtnosti na akutní pankreatitidu se vzrůstajícím věkem pacientů. Rovněž jsme zjistili, že terapie časnou ERCP se v letech 2009-2010 se často odchylovala od všeobecně uznávaných doporučení.

I přes nemalé finanční prostředky a úsilí věnované výzkumu tohoto onemocnění, stále ještě těžká akutní pankreatitida zůstává nemocí s prokazatelně vysokou mortalitou i morbiditou. Tento fakt a dále skutečnost, že kvalita a délka života i pracovní a sociální zařazení se po prodělání onemocnění u pacientů výrazně nemění, by mělo být pro kliniky i vědecké pracovníky pobídkou k dalšímu zkoumání a nalézání efektivnějších terapeutických postupů.

9. Přílohy

Příl.1. Ransonova kritéria tíže AP

Parametry při přijetí:
1) věk >55 let
2) leukocyty >16000/ μ L
3) glykémie >10 mmol/L (>200 mg/dL)
4) AST >250 IU/L (>4.2 μ kat/l)
5) LDH >350 IU/L (>5.8 μ kat/l)
Po 48 hodinách od přijetí:*
1) Pokles hematokritu o více jak 10%
2) Zvýšení urey o 1.8 a více mmol/L (5 a více mg/dL) po i.v. rehydrataci
3) Hypokalcémie - sérové kalcium <2.0 mmol/L (<8.0 mg/dL)
4) Hypoxémie: PaO ₂ <60 mmHg (<8 kPa)
5) Deficit bází >4 Meq/L
6) Odhadovaná sekvestrace tekutin >6L

* lze přičíst bod, pokud je podmínka splněna is dříve než za 48 hodin

Příl.2. Glasgow (Imrie) skóre tíže AP(hodnocení po 48 hodinách)

- věk nad 55 let
- počet bílých krvinek > 15x10 ⁹ /l
- parciální tlak kyslíku - PaO ₂ < 60 mm Hg (8 kPa)
- LDH v séru >600 IU/l (>10 μ kat/l)
- AST v séru >200 U/l (>3.34 μ kat/l)
- sérový albumin < 32 g/L
- kalcium v séru < 2 mmol/L
- glykémie > 10 mmol/L
- urea v séru > 16 mmol/L

* za každou splněnou podmínku=1 bod.

Příl.3. Bed side index AP (BISAP skóre - mortalita stoupá při skóre \geq 3)

1) urea v séru > 8.92 mmol/L (25 mg/dL)
2) věk nad 60 let
3) přítomnost výpotku na snímku hrudníku
4) SIRS \geq 2 *
5) porušený status vědomí*

* desorientace,somnolence,letargie,koma,stupor.

** SIRS:

- tělesná teplota >38 st.C NEBO < 36st.C
- tachypnoe > 20 dechů/min NEBO SpCO ₂ pod 4,3kPa
- tachykardie > 90 tepů/min
- leukocytóza < 4x10 ⁹ /L NEBO > 12x10 ⁹ /L NEBO více než 10% neutrofilů v krevním obraze

Příl.4. Modifikovaný Marshallův skórovací systém orgánového selhání					
Orgánový systém	Skóre				
	0	1	2	3	4
Respirační (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	301–400	201–300	101–200	≤101
Renální *					
kreatinin, (μmol/l)	≤134	134–169	170–310	311–439	>439
Kardiovaskulární (systolický krevní tlak, mmHg)	>90	<90, reaguje na hydrataci	<90, nereaguje na hydrataci	<90, pH<7.3	<90, pH<7.2
* u pacientů s preexistující renální insuficiencí nutno hodnotit individuálně					

Příl.5. SOFA skóre

Orgánový systém	Skóre				
	1	2	3	4	5
Kardiovaskulární	bez hypotenze	stř.TK<70 mm Hg	Použití vasopresoru	Dopamin >5 μg/kg/min NEBO adrenalin/noradrenalin <0.1 μg/kg/min	dopamin >15 μg/kg/min NEBO adrenalin/noradrenalin >0.1 μg/kg/min
Respirační PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	>400	400–300	300–200	200–100*	≤100*
kreatinin (μmol/L)	<100	100–200	200–350	350–500	>500
Glasgow koma skóre	15	14-13	12-10	9-7	≤6
počet trombocytů (x10 ⁹ /l)	>150	150–100	100–50	20–50	≤20
Bilirubin (μmol/l)	<20	20-60	60-120	120-240	>240

* hodnoty naměřené i přes ventilační podporu

Příl.6. Balthazarova morfologická klasifikace akutní pankreatitidy		
Stadium	Popis	Body
A	Normální pankreas	0
B	Zvětšení pankreatu	1
C	Známky zánětu peripankreatického tuku	2
D	Jedna peripankreatická kolekce tekutiny	3
E	Dvě či více kolekcí tekutiny peripankreaticky nebo vzduch v retroperitoneu	4

Příl.7. CT-severity index (skóre > 5 bodů je spojeno s vyšší mortalitou)		
Stadium	Popis	Body
A	Normální pankreas	0
B	Zvětšení pankreatu	1
C	Známky zánětu peripankreatického tuku	2
D	Jedna peripankreatická kolekce tekutiny	3
E	Dvě či více kolekcí tekutiny peripankreaticky nebo vzduch v retroperitoneu	4
Nekróza pankreatu		Dodatečné body
<30%		2
30 - 50%		4
>50%		6

Příloha 8. Publikace související s tématem disertační práce

- 1. FLOREÁNOVÁ K, DITE P, BOJKOVA M, KIANICKA B.** Epidemiology of acute pancreatitis in the Czech Republic – the South Moravian region in 2009-210. *Gastroenterologia Polska*. 2014; 21 (1): 10-16.
- 2. FLOREÁNOVÁ K, DÍTĚ P, KIANIČKA B, DOVRTĚLOVÁ L, PŘECECHTĚLOVÁ M.** Akutní pankreatitida – Validizace nové klasifikace na souboru 159 nemocných a prognostické faktory. *Vnitřní lékařství*. 2014; - přijato do tisku.

Epidemiology of acute pancreatitis in the Czech Republic – the South Moravian region in 2009-2010

Epidemiologia ostrego zapalenia trzustki w Republice Czeskiej – obszar Moraw Południowych w latach 2009-2010

Katarina Floreanova¹, Petr Dite², Martina Bojkova², Bohuslav Kianicka³

¹Department of Internal Medicine/Gastroenterology, University and Medical Faculty Hospital, Brno, Czech Republic

²Academic Center Gastroenterology, Internal Department, University Hospital and Medical Faculty, Ostrava, Czech Republic

³Medical Department, University Hospital St. Anne and Medical Faculty, Brno, Czech Republic

Abstract

Background: Many reports were published about the increasing incidence of acute pancreatitis (AP) over the last few decades. It is probable that AP will remain an important clinical problem in the future.

Aim: The aim of this study was to establish incidence, etiology and case fatality of AP in the central part of the South Moravian region of the Czech Republic with the population of 1.3 million.

Methods: We recorded and analyzed data of all patients hospitalized with the diagnosis of AP in contributing hospitals of the South Moravian region in the years 2009 and 2010.

Results: We analyzed records of the 261 patients diagnosed with AP, the overall incidence in the area was 10,07/100,000 inhabitants/year. Biliary etiology was found in 43.3% of cases, alcoholic in 34.1% and AP was idiopathic in 11.1%. Post-ERCP etiology was found in 5% of cases, drug induced AP in 2.3% and miscellaneous in 4.2%. There were 28 deaths which was 10.7% of all cases. The case fatality of alcoholic and biliary AP was similar (9% and 8% respectively) while other etiologies had more than twofold overall death rate (18.6%). The AP was identified as severe in 45.2% of cases, most of which were of alcoholic origin. The case fatality of the severe AP in the study group was 23.7%. The mean age of the deceased patients was 9 years higher than the overall mean age and we found a significant increasing trend in death rates in the higher age groups.

Conclusions: The Czech Republic is the country with biliary predominance in the etiology of AP. Our study showed similar case fatality of both biliary and alcoholic AP, while the overall death rate of the other etiologies was more than twofold. Our results suggest the increasing age to be an important risk factor for mortality in AP.

Key words: acute pancreatitis, incidence, idiopathic, biliary etiology, age.

Streszczenie

Wprowadzenie: W ostatnich dekadach opublikowano wiele prac na temat wzrastającej zapadalności na ostre zapalenie trzustki (OZT). Prawdopodobnie w przyszłości OZT stanie się ważnym problemem klinicznym.

Cel pracy: Celem tego badania było ustalenie zapadalności, etiologii i śmiertelności w odniesieniu do OZT w środkowej części Moraw Południowych (Republika Czeska) w populacji liczącej 1,3 mln mieszkańców.

Materiał i metody: Zgromadzono i poddano analizie dane wszystkich uczestniczących w badaniu pacjentów z rozpoznaniem OZT, hospitalizowanych w 2009 i 2010 r. w szpitalach Moraw Południowych.

Wyniki: Przeanalizowano dane 261 pacjentów z rozpoznaniem OZT. Ogólna zapadalność w tym regionie wynosiła 10,07/100 000 mieszkańców/rok. Etiologię żółciową stwierdzono w 43,3% przypadków, alkoholową w 34,1%, a idiopatyczne OZT w 11,1%. OZT po endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej stwierdzono w 5% przypadków, polekowe w 2,3%, a o innej etiologii w 4,2%. Odnotowano 28 zgonów, co stanowiło 10,7% wszystkich przypadków. Śmiertelność w alkoholowym i żółciowym OZT była podobna (odpowiednio 9% i 8%), podczas gdy inna etiologia wiązała się z ponad dwukrotnie większą ogólną śmiertelnością (18,6%). Ciężkie OZT rozpoznano w 45,2% przypadków, w większości miało etiologię alkoholową. Odsetek zgonów w ciężkim OZT w badanej grupie wyniósł 23,7%. Średni wiek zmarłych pacjentów był 9 lat wyższy niż ogólny średni wiek badanych – zaobserwowaliśmy istotny trend wzrostowy dotyczący śmiertelności w starszych grupach wiekowych.

Wnioski: W Republice Czeskiej OZT ma najczęściej etiologię żółciową. Nasze badanie wykazało podobną śmiertelność w OZT o etiologii żółciowej i alkoholowej, podczas gdy ogólne wskaźniki zgonów w przypadku innej etiologii były ponad dwa razy wyższe. Nasze wyniki wskazują, że ryzyko zgonu z powodu OZT wzrasta wraz z wiekiem pacjenta.

Słowa kluczowe: ostre zapalenie trzustki, zachorowalność, idiopatyczny, etiologia żółciowa, wiek.

Introduction

Despite the recent advances in diagnosis and treatment, acute pancreatitis (AP) remains an important problem with potentially threatening and even fatal course. Over the last several decades, multiple reports have been published describing an increase in the incidence of AP [1-7].

The range of the causes of AP is wide; however, cholelithiasis and alcohol are usually most commonly identified as etiologic factors. The pathophysiology of all the processes preceding the full course of the disease in different etiological groups of AP is not yet thoroughly known. Most of the research on physiopathology of AP agrees that the core process in the development of AP is a premature trypsin activation in pancreatic ducts or even within acinar cells of the pancreas [8]. Trypsin in the pancreatic tissue directly activates other intrapancreatic enzymes such as elastase, lipase, phospholipase A2 and promotes an activation of various pro-inflammatory systems including macrophages, complement, kallikrein-kinin, coagulation and fibrinolytic systems. At the same time a cascade of cytokines further potentiates the inflammatory response [9]. All the processes result in the autodigestion of the pancreas, the development of an inflammatory infiltrate of the pancreatic tissue, a circulation of the pancreatic enzymes in blood, sometimes spreading into a systemic inflammatory response (clinically manifested as SIRS) and the development of necroses and hemorrhages of pancreas and peripancreatic tissues.

Acute pancreatitis might present itself as a mild and self-limited disease of the pancreas. However, in some patients the local inflammation of the pancreas rapidly spreads into the systemic inflammatory response which in most severe cases leads into organ or multiple organ failure. Organ failure develops usually early in the course of the disease and its presence and duration significantly determines the prognosis, especially early and also late mortality [10]. Early deaths are usually connected with organ and multiple organ failure while late deaths from AP can be often attributed to the development of septic complications [11]. This knowledge contributed also to the new revised Atlanta classification of AP [10]. Later on the compensatory anti-inflammatory response syndrome that follows SIRS, together with endoscopic and surgical interventions contributes to the possibility of translocation of bacteria from the gastrointestinal tract and to the development of septic complications [12]. The severe form of AP with life threatening complications such as organ failure or with multiple local complications requires intensive care and close cooperation of many specialists (gastroenterologists, intensivists, radiologists, surgeons among others) [13]. Despite all the advances in defining the prognostic factors and the development of clinical tools, predicting the severe course of the disease upon admission to the hospital still remains a compelling challenge.

The aim of this study is to establish incidence, etiology and case fatality in patients with AP in the central part of the South Moravian region with a population of 1.3 million.

Methods

We collected and studied data of all patients diagnosed with AP in several important hospitals of the South Moravian region between the 1st January 2009 and 31st December 2010. All the hospitals contributing to the study have their own area of the South Moravian region where they admit patients from. We

excluded the patients who were referred from other hospitals outside of this study region. Data of most of the departments in these hospitals were collected prospectively while data from other departments that could also hospitalize patients with AP were collected retrospectively using the information system of the hospital entering the codes of the AP diagnoses into the system. All the records were reviewed personally in order to verify the diagnosis and the basic data were collected.

The diagnosis of AP was established when at least two out of the three following criteria were met: 1) clinical signs consistent with AP such as acute abdominal pain, 2) serum level of amylase or lipase at least threefold higher than the upper limit of normal, 3) characteristic findings of AP described by a radiologist on CECT (contrast enhanced computed tomography). The biliary etiology was set when a cholelithiasis was verified in the gall bladder using ultrasonography or if the gallstones were found during the consequent ERCP or both. Alcohol was said to be an etiology when there was a consistent evidence of an alcohol abuse in the patient or alcohol was consumed shortly before the onset of the AP and other possible causes were excluded. We were searching for the other known and also more uncommon causes of the AP like drugs, infections, common bile duct obstruction by benign or malignant lesions, morphological abnormalities of the pancreas, hyperlipidemia, metabolic disturbances, trauma and vascular abnormalities. All the cases that could not be attributed to any of the causes were included under idiopathic AP.

The severity of AP was defined as per Atlanta classification [14]. On admission the thorough history was recorded and blood tests including amylases, lipases, CRP, blood count and others were performed. We followed all the cases until their discharge from the hospital and recorded the course of the disease, including performed ERCP and operations on pancreas.

We recorded all the charts according to the date of admission. If one patient was admitted several times with the diagnosis of AP during the study period, their charts were processed separately. For establishing incidence only the first admission for each such patient was included and the repeated attacks were evaluated separately as "recurrences".

Statistical analyses were performed using software STATISTICA (StatSoft, Inc. [2010] STATISTICA [data analysis software system], version 9.1. www.statsoft.com). Categorical variables with 2 categories were compared with Fisher exact test. For variables with more than two categories M-L Chi-square test was used. Continuous variables were compared with Mann-Whitney U-test (age of men and women) or Kruskal-Wallis ANOVA (age of patients with different etiologies). For all statistics two-sided $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Total of 261 patients were included in the study, from which 154 were men (56%) and 107 were women (41%). The area under the administration of the hospitals contributing to the study had a population of 1 300 000. The estimated incidence of AP in this area was 10,04/100,000 inhabitants/year. The median age of the patients was 49 years old and did not significantly differ between men (48 years) and women (52 years) ($p=0.367$). The youngest patient was 18 years old and the oldest was 89 years old. The age distribution of the patients in both sexes is shown in Figure 1. We can easily discern that frequency peaks in both sexes differ. While men have their only peak frequency in the age group of

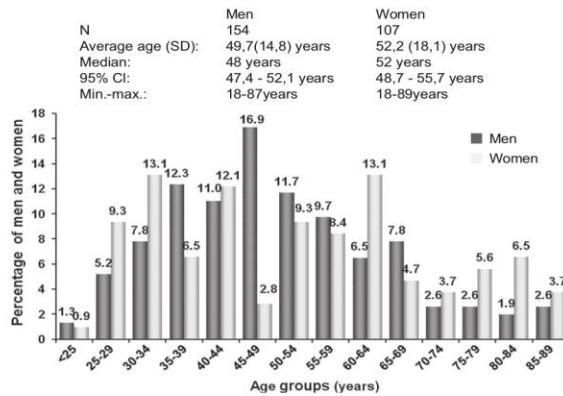


Figure 1. Characteristics of the study group according to age and sex

45-49 years old, women have two equal peak frequencies in the age groups of 30-34 and 60-64 years olds.

Etiology

The most identified etiology was biliary that comprised 43.3% (113/261) of the cases followed by alcohol as the cause in 34.1% (89/261) and other etiologies in 22.6% (59/261) of cases. Etiology was not identified in a total of 11.1% (28/261) of patients. Statistically significant differences were observed between men and women in etiology distribution as shown in Table I and Figure 2 ($p < 0.001$). Biliary etiology predominated in women (61.7% of women in contrast to 30.5% of men with biliary AP) alcohol prevailed as a cause of AP in men (49.4% of men and 12.1% of women). There were 59 patients with other than alcoholic or biliary cause of AP. In 29 of them there was no cause of AP identified. In 13 patients the cause of AP was the previous ERCP (5% of the total), in 6 patients the AP was drug induced (2.3% of the total). In 11 patients other causes of AP were identified and these patients were referred to as miscellaneous AP: uremia and major

Table I. Differences in the etiology distribution between men and women*

	Men		Women	
	(N)	(%)	(N)	(%)
Alcoholic	76	49,4	13	12,1
Biliary	47	30,5	66	61,7
Other	31	20,1	28	26,2

*Significant ($p = 0,005$) difference between men and women was found as regarding the distribution of etiologies.

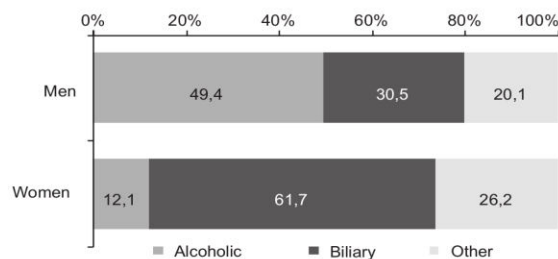


Figure 2. Differences in the etiology distribution between men and women

metabolic disturbances in two patients, periampullary diverticulum in two patients and trauma, pancreas divisum, salmonella infection, ischemia of the mesenteric vessels, fibrosis of major duodenal papilla, malignant tumor affecting the common bile duct and a stenosis of common bile duct of unknown origin were found in one patient each. Table II and Figure 3 is demonstrating the distribution of the etiologies in our study group.

Table II. Distribution of etiologies in the study group (%)

	N	(%)
Alcoholic	89	34,1
Biliary	113	43,3
Post ERCP	13	5
Drug-induced	6	2,3
Idiopathic	29	11,1
Miscellaneous	11	4,2

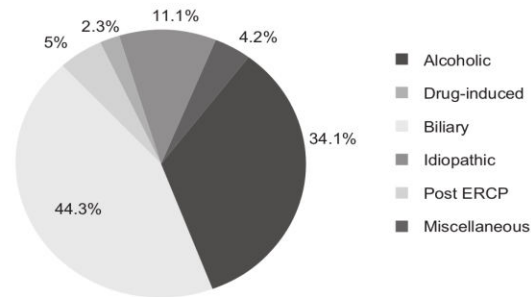


Figure 3. Distribution of etiologies in the study group (%)

Age

We observed a significant difference between the median age of biliary AP (55 years old) and alcoholic AP (43 years old) ($p < 0.001$). In the other causes of AP the highest median age was observed in the group of idiopathic AP (63 years old) followed by miscellaneous (60 years old) and post ERCP group (56 years old). The patients with the lowest mean age in the study group were the ones with the drug induced AP (42.5 years old).

Deaths

From the total of all the cases there were 28 deaths (28/261) from which 17 were men. The overall hospital case fatality in the study group was 10.7% only slightly differing between men and women (11% and 10.3% respectively). When comparing the case fatality between the etiological groups we find out that death rates of alcoholic and biliary AP are similar: 9% (8/89) in alcoholic and 8% (9/113) in biliary AP, while the overall case fatality of the other than biliary and alcoholic AP is more than twofold (18.6%, 11/59). If we look closely to these deaths we find out that there was no death in drug induced AP, 1 death in post-ERCP AP (7.7%, 1/13), the higher rate of deaths is in idiopathic AP (21.4%, 6/28) and in a group of miscellaneous AP (27%, 3/11). When we look to the median age of patients with AP according to their etiology groups, we will observe that the groups with a higher median age also have a higher rate of deaths. The comparison of the

Table III. Death rates and median age in the etiological groups

Etiology	Number of cases	Death rate N; %		Median age
		N	%	
Biliary	113	9	8,0%	55*
Alcoholic	89	8	9,0%	43*
Other:				
Idiopathic	29	7	24,1%	64
Post-ERCP	13	1	7,7%	56
Drug-induced	6	0	0,0%	42,5
Miscellaneous	11	3	27,3%	60
Total	261	28	10,7%	49

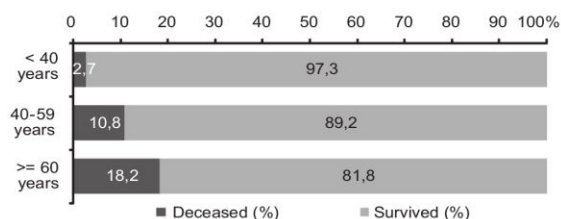
*Significant difference was found in median age of alcoholic vs. biliary AP.

median age and death rates in the particular etiological groups is shown in Table III. The median age of the deceased patients was 58 years old which is 9 years higher than the overall median age of the study group.

When we compare the death rate in different age groups we will find an increasing trend in higher age groups regardless of the etiology. In the age groups of 18-40, 41-60 and 61 and above, the respective overall death rates were 2.7% (2/73), 10.8% (12/111) and 18.2% (14/77). The differences in the death rates were found statistically significant ($p=0.005$). At the same time the rate of severe acute pancreatitis, according to Atlanta classification, only slightly differs in the particular age groups. When we evaluate the particular etiological groups of patients, the death rates are similarly growing with higher age groups. The age groups and their respective death rates are shown in Table IV and Figure 4.

Table IV. Age groups and their respective death rates

Age group	< 40 years		40-59 years		≥60 years	
	N	%	N	%	N	%
Deceased	2	2,7	12	10,8	14	18,2
Survived	71	97,3	99	89,2	63	81,8

**Figure 4.** Age groups and their respective death rates

Severity

45.2% (118/261) of patients in our study group were affected by the severe form of AP according to the Atlanta classification. The highest rate of severe forms was reached in the group of alcoholic AP (55.1% of the patients); in the biliary AP there were 44.2 % of severe forms. From the other etiological groups post ERCP group had 23.1% of severe forms, idiopathic pancreatitis had 35.7%, miscellaneous group had 45.5% of severe forms and

in the group of drug induced AP all of the patients were classified to have a mild form of AP. Overall case fatality of the severe AP in our study group was 23.7%.

Therapy

Out of 113 patients with the diagnosed biliary AP 69 underwent the early ERCP (less than 72 hours after the onset of the symptoms). A statistically non-significant decrease in the death rates was observed in the group of the patients with severe biliary AP after performing early ERCP (17.5%; 7/40) in contrast to the group without the early ERCP (20%; 2/10).

It is noticeable from our data that an early ERCP was provided in severe and mild AP. According to the British guidelines early ERCP should be performed in diagnosed severe biliary AP and it is sufficient to determine the severity on admission [15]. On the other hand American as well as Japanese guidelines recommend performing the early ERCP especially when the cholangitis is present [16, 17]. 19 of the patients with severe AP underwent operation on the pancreas (necrosectomy, lavage and drainage) because of the worsening of the course of the disease and 8 of the patients died (42.1%).

Recurrences

During the study period we noted six recurrences of acute pancreatitis in the same patients who were hospitalized with a new attack, half of them were men and there were no deaths for any of these recurrent attacks. Three recurrences were of alcoholic etiology, another two were biliary and one was idiopathic. Several published studies on recurrent acute pancreatitis claim that the most frequent etiology of recurrent AP is alcohol followed by malformations of the pancreatic and biliary duct systems [18, 19]. Pelli et al. performed a study comprising more than 500 patients with alcohol induced AP where up to 46% developed recurring disease after the first attack of AP [20]. Lower mortality and severity of the recurrent attacks are usually referred [19]. Caused by the low number of recurrences it is not possible to evaluate these statements in our study.

Discussion

Incidence

Incidence rate of acute pancreatitis is usually stated in a wide range between 5 to 100 cases/100,000 inhabitants/year in different nationwide and regional studies. Incidence varies considerably in different geographical regions and this heterogeneity is discussed. Certainly, the design of the particular studies and weather they are multi-center or performed by a single center plays an important role. The established incidence in our study is rather in the lower part of the range.

In some of the studies there is no notable increase of the AP incidence [21, 22] and in some there is even a slight decrease [23] in the incidence, but in most of the studies the increase in a diagnosis of AP is described, especially in Europe and Northern America over the past several decades [1-7]. Reasons of this rise in incidence are probably geographically determined and remain a discussed issue. Ageing population and related increase of the cholelithiasis may play a role [24] as well as obesity, drug polypragmasy, increased usage of hormonal agents and increase in alcohol consumption [2]. One of the highest incidence rates were described by Fagenholz et al. in the American national retrospective study. According to it, the incidence rate of AP in the USA

increased from 40 to 70/100,000 inhabitants per year between 1988 and 2003 [3]. Thanks to this increase acute pancreatitis became the third most frequent diagnosis in hospitalized patients in the USA in 2002 [25]. It is possible to assume that acute pancreatitis will continue to play an increasing role in the future.

Etiology

According to our results and in agreement with other results published from the Czech Republic, we belong to the countries with a slight predominance of biliary etiology in AP [26, 27]. Biliary etiology prevailed in the patients with AP in both studies from Prague and Olomouc. The difference was observed in the number of idiopathic and other etiologies.

The predominance of the main etiologies in AP notably varies throughout the different countries and regions worldwide. According to the multinational study from five European countries, cholelithiasis is the most frequent etiologic factor in south European countries such as Italy and Greece [28, 29]. According to several other recent national studies, there is a predominance of biliary etiology established in Sweden and the United Kingdom. Thanks to other regional studies, the predominance of cholelithiasis as main etiologic factor is described in some regions of Croatia, Iceland, China, Germany and Norway [22, 30-33]. In contrast, alcohol as a predominant etiologic factor was found in Hungary, France, India and South Africa [23, 28, 34]. There were two regional studies performed in Poland recently. In one of them, alcohol was the most frequent etiology, in another cholelithiasis moderately prevailed [35, 36].

The fact that biliary pancreatitis is usually connected with older patients and females while alcohol induced AP usually occurs in men of younger age groups is almost a universal finding in most of the studies and our results are in agreement. However, it seems that sex is not an independent risk factor for severity and the outcome [37]. In our study, alcoholic AP has a peak occurrence in the age group of 36-40-year-olds. The oldest patient with alcoholic AP was 60 years old. This is in complete agreement with the situation described by Lankish et al. [38]. Almost twofold case fatality rate in our groups of miscellaneous and idiopathic acute pancreatitis is in agreement with a finding of Chen et al. [39] that observed a higher rate of deaths in the group of idiopathic AP where women and older patients prevail similarly in our study.

Age

Increasing incidence with age is sufficiently described by different studies and is mostly related to cholelithiasis and other causes of AP [40, 41]. When speaking about prediction of severity and the outcome of AP in correlation with age, there are contradicting results in published works. In our study, mortality rate significantly increases with age regardless of the etiology of AP. The similar results are found by Goldacre et al, Floyd et al. and also Frey et al. in the extensive study containing over 70 thousand of patients with AP [41-43]. The higher number of comorbidities in higher age brackets is discussed to be one of the possible reasons of higher mortality of older patients [11]. Some other works; however, do not confirm these findings [44, 45]. Presumption that age is an independent risk factor of mortality is supported by Gardner et al. [46]. His study is the first controlled study that takes comorbidities, BMI and etiology into consideration in both cases and control groups, and its results are revealing age as a relatively independent risk factor connected with a higher death ratio.

Contrary to these findings Kim et al. did not confirm higher death rate in a group of older patients but surprisingly showed higher CT severity index in older patients in their study from South Korea [44]. The difference between these two studies was in their design where Gardner et al. had only patients with a verified severe AP in his study but Kim et al. did not have this criterion and we found out that most of his patients in the higher age group had a mild form of AP. We could therefore hypothesize that especially the severe form of the disease is connected with a poorer outcome in the elderly while mild acute pancreatitis retains very low mortality regardless of the age of the patient. In our study group there is an over-average rate of the patients with severe AP similar to the study group of Baretto et al. [34] where the author also observed a higher mortality with increasing age. This presumption is; however, difficult to justify, because of dissimilar criteria used for the assessment of severity in the studies.

Sandzén et al. also proved a higher risk of death with increasing age in their epidemiologic study, but they did not specify the rate of severe AP in the study group [1]. Next to the usual death rate, they set up a term of SMR (standardized mortality ratio) which takes mortality of the background population of the same age/sex into account [1]. While the death rate is increasing with age, in their study group the SMR is decreasing with increasing age regardless of the AP etiology. This fact may, besides the other, show the trend of a possibly higher rate of mild forms of disease with increasing age.

Our study has shown several limitations: higher death rates and the important portion of patients classified as having severe disease together with relatively low incidence compared with other regional studies suggest that the part of patients with AP in the study period did not get into our study. Some of the hospitals contributing to the study served as tertiary centers where an important part of the complicated patients are referred from the other regions. We excluded most of these referred patients from the study, but it was not possible to find out all these cases. Especially in cases where the patients were referred to our tertiary center by a local specialist from another region, it was not possible to identify all of them. Another part of missing data can be explained by the possible mistakes in assigning codes of diagnosis while entering the data to the information system, so these patients were not identified while searching by the codes of AP.

Spanier et al. states that AP has been underestimated up to 15.8% because of the mistakes in coding [47]. Razavi et al. [48] shows a huge portion of falsely negative cases of AP, especially in the group of patients that were diagnosed with chronic pancreatitis during the onset of AP. It is also possible that the part of the patients with AP was not hospitalized due to neglecting of symptoms or their refusal to be hospitalized. This is presumed especially in patients with alcohol induced AP who have the highest proportion of severe cases in our study group. The investigation of Andersson et al. is focused on the acute pancreatitis that is identified only from the necropsy and shows that it is a surprisingly important problem often connected with social deprivation [49].

While discussing the severity of AP in our study group, it would be interesting to compare our patients according to the revised Atlanta classification [10]. Unfortunately, it was not possible to reclassify retrospectively all our patients with a sufficient accuracy, so we could not present the patients according to this revised classification.

In our study, a relatively high death rate compared to other studies from the Czech Republic and some surrounding countries was displayed. Taking into consideration that our case fatality had no fixed time frame, but we were following the patients until their release from hospital or their death, it is very probable that an important part of these deaths was not directly connected to AP, but it can also reflect deaths from the worsening of the intercurring chronic diseases or deaths from nosocomial diseases after prolonged hospitalization. This statement is supported by the fact that our case fatality rate in the group of severe AP does not differ from other geographically nearby studies [36, 50]. This would further support the presumption of accumulation of the cases with a severe form of AP in our tertiary hospitals as stated above.

Our study had overall 11.1% of the cases where the etiology was not found (idiopathic AP). This is in agreement with both the American Gastroenterological Association and British guidelines of AP which claim that etiology should be determined in at least 75% or 80% of the cases [51, 15].

Conclusions

In the Czech Republic biliary etiology of acute pancreatitis prevails. Our study shows the correlation of an increasing death rate with the increasing age of patients. The case fatality rate of idiopathic AP is twofold comparing to biliary or alcoholic AP in our study. Acute pancreatitis remains an important clinical and therapeutic problem burdening the economy of the national health systems.

References

- Sandzén B, Rosenmüller M, Haapamäki MM, et al. First attack of acute pancreatitis in Sweden 1988-2003: incidence, aetiological classification, procedures and mortality – a register study. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:1-10
- Roberts SE, Williams JG, Meddings D, et al. Incidence and case fatality for acute pancreatitis in England: geographical variation, social deprivation, alcohol consumption and aetiology – a record linkage study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28:931-941.
- Fagenholz PJ, Castillo CF-D, Harris NS, et al. Increasing United States Hospital Admissions for Acute Pancreatitis, 1988–2003. *Ann Epidemiol.* 2007;17:491-491.
- Floyd A, Pederson L, Lauge Nielsen G, et al. Secular Trends in Incidence and 30-Day Case Fatality of Acute Pancreatitis in North Jutland County, Denmark: A Register-based Study from 1981-2000. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:1461-1465.
- Yadav D, Lowenfels AB: Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreas.* 2006;33:323-330.
- Giggs JA, Bourke JB, Katschinski B. The epidemiology of primary acute pancreatitis in Greater Nottingham: 1969-1983. *Soc Sci Med.* 1988;26:79-89.
- McKay CJ, Evans S, Sinclair M, et al. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984-1995. *Br J Surg.* 1999;86:1302-1306.
- Steer ML. Pathogenesis of acute pancreatitis. *Digestion.* 1997; 58: 46-49.
- Mansfield C. Pathophysiology of Acute Pancreatitis: Potential Application from Experimental Models and Human Medicine to Dogs. *J Vet Intern Med.* 2012;26:875-887.
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62:102-111.
- Frey C, Zhou H, Harvey D, et al. Co-morbidity is a strong predictor of early death and multi-organ system failure among patients with acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:733-742.
- Andersson B. Acute pancreatitis. Severity, classification, complications and outcome. Lund: Media-Tryck;2010.p.5-9.
- Santvoort HCv, Bollen TL, Besselink MG, et al.: Describing peripancreatic collections in severe acute pancreatitis using morphologic terms: An International Interobserver Agreement Study. *Pancreatol.* 2008;8:593-599.
- Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis. *Arch Surg.* 1993;128:586-589.
- Gurusamy KS, Farouk M, Tweedie JH. UK guidelines for management of acute pancreatitis is it time to change? *Gut.* 2005;54:1344-1345.
- Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al.: American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1400-1415.
- Kimura Y, Arata S, Takada T, et al. Gallstone-induced acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17:60-69.
- Takuma K, Kamisawa T, Hara S, et al. Etiology of recurrent acute pancreatitis, with special emphasis on pancreaticobiliary malformation. *Advances in Medical Sciences.* 2012;57:244-250.
- Gullo L, Migliori M, pezzilli R, et al. An update on recurrent acute pancreatitis: data from five European countries. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1959.
- Pelli H, Sand J, Laippala P, et al. Long-term follow-up after the first episode of acute alcoholic pancreatitis: time course and risk factors for recurrence. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35:552-555.
- Shen HN, Lu CL, Li CY. Epidemiology of first-attack acute pancreatitis in Taiwan from 2000 through 2009: a nationwide population-based study. *Pancreas.* 2012;41:696-702.
- Stimac D, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnica I, et al. Epidemiology of acute pancreatitis in the north Adriatic region of Croatia during the last ten years. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:956149.
- Chamisa I, Mokoena T, Luvhengo T, et al. Changing pattern of incidence, aetiology and mortality from acute pancreatitis at Kalafong Hospital, Pretoria, South Africa, 1988-2007: A retrospective evaluation. *East&Central African Journal of Surgery.* 2010, 15(1): 35-39
- Eland I, Sturkenboom M, Wilson J, et al. Incidence and mortality of acute pancreatitis between 1985 and 1995. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35:1110-1116.
- Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR, et al. The burden of gastrointestinal and liver diseases. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2128-2138.
- Hubaczová M, Špičák J, Antoš F, et al. Acute pancreatitis - diagnosis and therapy at four Prague surgical clinics. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie.* 2001;55:167-172.
- Procházková M, Gregar J, Zapletalová J, et al. Akutní pankreatitida - epidemiologická data ve FN Olomouc. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie.* 2008;62:27.
- Gullo L, Migliori M, Oláh A, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas.* 2002;24:223-227.
- Uomo G, Pezzilli R, Gabbriellini A, et al. Diagnostic assessment and outcome of acute pancreatitis in Italy: results of a prospective multicentre study. *Dig Liver Dis.* 2007;39:829-837.
- Birgisson H, Möller PH, Birgisson S, et al. Acute pancreatitis: a prospective study of its incidence, aetiology, severity, and mortality in Iceland. *Eur J Surg.* 2002;168:278-82.
- Bai Y, Jia L, Wang B, et al. Acute pancreatitis in the Guangdong province, China. *Digestion.* 2007;75:74-79.
- Lankisch PG, Karimi M, Bruns A, et al. Temporal trends in incidence and severity of acute pancreatitis in Lüneburg county, Germany: A population-based study. *Pancreatol.* 2009;9:420-426.
- Gislason H, Horn A, Hoem D, et al. Acute pancreatitis in Bergen, Norway: A study on incidence, etiology and severity. *Scand Journal Surg.* 2004;93:29-33.
- Barreto SG, Rodrigues J. Acute pancreatitis in Goa - a hospital-based study. *J Indian Med Assoc.* 2008;106:575-578.
- Gluszek S, Kozielec D. Prevalence and progression acute pancreatitis in the Świętokrzyskie Voivodeship population. *Pol Przegl Chir.* 2012;84:618-625.
- Bogdan J, Elsaftawy A, Kaczmarzyk J, et al. Epidemiological characteristic of acute pancreatitis in Trzebnica district. *Pol Przegl Chir.* 2012;84:70.
- Lankisch PG, Assmus Ch, Lehnick D, et al. Acute pancreatitis. Does gender matter? *Dig Dis Sci.* 2001;46:2470-2474.
- Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, et al: Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg county. A study in a defined German population. *Pancreatol.* 2002;2:469-477.
- Chen Y, Zak Y, Hernandez-Boussard T, et al. The epidemiology of idiopathic acute pancreatitis, analysis of the nationwide inpatient sample from 1998 to 2007. *Pancreas.* 2013;42:1-5.
- Lankisch P, Burchard-Reckert S, Köhler H, et al. Etiology and age have only a limited influence on the course of acute pancreatitis. *Pancreas.* 1996;13:344-349.
- Goldacre M, Roberts S. Hospital admission for acute pancreatitis in an English population, 1963-98: Database study of incidence and mortality. *Br Med J.* 2004;328(7454):1466-1469.
- Floyd A, Pedersen L, Lauge Nielsen G, et al. Secular trends in incidence and 30-day case fatality of acute pancreatitis in North Jutland County, Denmark: A register-based study from 1981-2000. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:1461-1465.
- Frey C, Zhou H, White R, et al. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas.* 2006;33:336-344.

44. Kim JE, Hwang J, Lee SH, et al. *The clinical outcome of elderly patients with acute pancreatitis is not different in spite of the different etiologies and severity.* Arch Gerontol Geriatr. 2012;54:256-260.
45. Lu C, Liu L, Hsieh Y, et al. *Increased admission serum estradiol level is correlated with high mortality in patients with severe acute pancreatitis.* J Gastroenterol. 2013;48:374-381.
46. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, et al. *The effect of age on hospital outcomes in severe acute pancreatitis.* Pancreatology. 2008;8:265-270.
47. Spanier B, Schreuder D, Dijkgraaf M, et al. *Source validation of pancreatitis-related hospital discharge diagnoses notified to a national registry in the Netherlands.* Pancreatology. 2008;8:498-503.
48. Razavi D, Ljung R, Lu Y, et al. *Reliability of acute pancreatitis diagnosis coding in a national patient register: A validation study in Sweden.* Pancreatology. 2011;11:525-532.
49. Andersson B, Ansari D, Andersson E, et al. *Fatal acute pancreatitis occurring outside of the hospital: clinical and social characteristics.* World J Surg. 2010;34:2286-2291.
50. Kostka R, Teplan V, Slavkovský L. *20 let s akutní pankreatidou - trendy v epidemiologii, etiologii, diagnostice a léčbě.* Hojení ran. 2010;4:24-25.
51. Baillie J. *AGA Institute medical position statement on acute pancreatitis.* Gastroenterology. 2007;132:2019-2021.

Address for correspondence:

Katarina Floreanova, MD
Department of Internal Medicine/Gastroenterology, University and Medical Faculty
Hospital
Jihlavska 20, Brno 625 00, Czech Republic
tel: (+42) 0 608 268 556, fax: (+42) 0 532 233 254.
e-mail: floreanova@mail.muni.cz

Received: 2014.03.04. Revised: 2014.03.28. Accepted: 2014.04.01.

Conflict of interest: none declared.

AKUTNÍ PANKREATITIDA - VALIDACE NOVÉ KLASIFIKACE NA SOUBORU 159 NEMOCNÝCH A PROGNOTICKÉ FAKTORY

MUDr. Katarína Floreánová¹

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.² MUDr. Bohuslav Kianička, Ph.D.³

Mgr. Lenka Dovrtělová, Ph.D.⁴ MUDr. Marie Přecechtělová¹

¹Interní gastroenterologická klinika, FN Brno a Lékařská fakulta, MU Brno

²Akademické centrum gastroenterologie Interní kliniky a LF Ostravské univerzity, Ostrava

³II.interní klinika, gastroenterologické oddělení, FN u sv. Anny Brno

⁴Katedra podpory zdraví, Fakulta sportovních studií, MU Brno

Abstrakt:

Úvod: V posledních letech prošla více než 20 let sloužící atlantská klasifikace akutní pankreatitidy (AP) revizí. Přesto prognostické ukazatele AP se neustále hledají. Naše studie se pokouší zhodnotit odůvodnění tří nově zavedených stupňů tíže revidované klasifikace akutní pankreatitidy a přínos dvou jednoduchých krevních laboratorních testů jako markerů rizika úmrtí a těžkého průběhu AP.

Metody: Celkem 159 pacientů s AP bylo sledováno a zahrnuto do studie. Pacienti byli rozděleni do skupin podle revidované atlantské klasifikace a jednotlivé skupiny byly hodnoceny podle počtu úmrtí, délky hospitalizace a počtu stavem vyžadovaných intervencí včetně operací pankreatu. Počet leukocytů a distribuční šíře červených krvinek (RDW) v první den hospitalizace byly hodnoceny z hlediska prognózy AP.

Výsledky: Podíl úmrtí, délka hospitalizace a počty operací pankreatu se statisticky významně lišili mezi všemi jednotlivými skupinami tíže podle revidované atlantské klasifikace. Počty bílých krvinek a RDW v první den hospitalizace byly identifikovány jako významné prediktory těžké AP a RDW také jako významný prediktor úmrtí.

Souhrn: Nově zavedené kategorie lehké, středně těžké a těžké AP podle pravidel revidované atlantské klasifikace dobře vystihují prognózu, délku hospitalizace a riziko intervencí u nemocných. Počet bílých krvinek a RDW v první den hospitalizace se jeví jako možný adept mezi ukazatele k predikci úmrtí a rozvoje těžké formy AP.

Klíčová slova: akutní pankreatitida, atlantská klasifikace, prognostické faktory, lehká forma, středně těžká forma, těžká forma, počet leukocytů, RDW

[Acute pancreatitis: Validation of Revised Atlanta Classification on 159 patients and prognostic factors.]

Introduction: In the last few years the Atlanta classification of acute pancreatitis (AP) have been revised. However prognostic markers of AP are still being searched for. The aim of this study is to validate the 3 severity categories proposed by the revised Atlanta classification. We also tried to reevaluate the association between two laboratory markers (leucocyte count and RDW-red cell distribution width) on admission and prognosis of the patients with AP. Methods: 159 patients were included into the study. The patients were classified according to revised Atlanta criteria and the

subgroups evaluated according to mortality, length of hospital stay and need for interventions. Leucocyte count and RDW on admission was evaluated in the patients.

Results: All the subgroups of patients were associated with significantly relevant differences in mortality, length of hospital stay and need for operations on pancreas. Leucocyte count and RDW were identified as significant predictors for severe AP and RDW was also identified as significant predictor for mortality in patients with AP.

Conclusion: New categories of severity as defined by Revised Atlanta classification are describing well the mortality, length of hospital stay and need for interventions in the patients with AP.

Leucocyte count and RDW on admission are needed to be confirmed as potential prognostic markers of severity and mortality in AP.

Key words: acute pancreatitis, Atlanta classification, severe, moderately severe, mild, leucocyte count, RDW

Úvod:

Klasifikace akutní pankreatitidy je důležitá jak pro klinickou praxi, tak pro účely úspěšného klinického výzkumu, vedoucího k pokroku v diagnostice a také terapii tohoto onemocnění. Ideální klasifikaci by mělo být možné aplikovat na všechny pacienty, měla by reflektovat případné změny v průběhu onemocnění a správně předpovídat prognózu u jednotlivých pacientů [1]. Tak, jak se vyvíjely diagnostické a zejména zobrazovací a endoskopické metody, postupně byly navrhovány klasifikace, které by zohledňovaly také nálezy těchto metod.

Pozorování akutní pankreatitidy spojené s „těžkým“ průběhem při hemoragiích pankreatu a nekróze tukové tkáně popsal jako jeden z prvních Woolsey již v roce 1903[2]. První dělení akutní pankreatitidy podle závažnosti se ale objevilo teprve v klasifikaci z Cambridge(1983)[3,4]. Těžká AP je zde definována zejména přítomností multiorgánového selhání, zatímco v pozdější revize dělení ze symposia v Marseille a Římě se více zaměřují na lokální komplikace AP[5,6]. Znovu zavedení klinických kritérií do klasifikace tíže akutní pankreatitidy dochází při mezinárodním symposiu v Atlantě(1992), kde se sešlo 40 mezinárodních odborníků ze spektra 6 lékařských oborů napříč 15ti krajinami[7]. Těžká akutní pankreatitida zde byla definována jako přítomnost orgánového selhání a/nebo přítomnost lokálních komplikací (nekróza, absces, pseudocysta). Lehká AP pak byla definována jako nepřítomnost orgánového selhání a lokálních komplikací.

Původní atlantská klasifikace sloužila odborníkům v oblasti výzkumu i lékařům dvacet let.

V posledních letech se ale více začaly projevovat její limity a současně ozývat hlasy k její revizi[8,9,10,11]. V první řadě tato klasifikace neposkytovala dostatečně přesný popis patomorfologických nálezů tak, jak je lze popsat na zobrazovacích metodách. Jedna studie hodnotila shodu v popisu morfologických nálezů u AP mezi radiology jako velmi nízkou a následně se rozvinula diskuze o možnostech změny pravidel k popisu lokálních komplikací AP[12,13]. Dále byla publikována studie, která odlišila skupinu pacientů se zvýšenou frekvencí komplikací AP a navazující prodlouženou hospitalizací avšak s výrazně nižší mortalitou oproti pacientům s těžkou AP, tak jak je popisuje Atlantská klasifikace [9]. Diskuze ohledně možnosti zavedení více kategorií tíže AP tak byla otevřena[11].

Revize Atlantské klasifikace vznikla po několika kolech korekcí iniciálního konceptu na základě připomínek ze strany 11 mezinárodních pankreatologických společností [14]. Šlo o postupnou revizi původního návrhu a postupné budování konsenzu online mezi předními světovými experty v oblasti pankreatologie. Definitivní verze byla publikována v roce 2012.

V oblasti tíže onemocnění revidovaná Atlantská klasifikace zavádí tři kategorie. Lehká akutní pankreatitida je zde definována absencí orgánového selhání a absencí jakýchkoliv lokálních či systémových komplikací. Středně těžká akutní pankreatitida je podmíněna přítomností transientního orgánového selhání (trvajících méně než 48hodin) a/nebo lokálními či systémovými komplikacemi. Těžká akutní pankreatitida je charakterizována přítomností perzistujícího orgánového selhání (>48hodin).

Orgánové selhání je definováno využitím modifikovaného Marshalova skórovacího systému [15], který posuzuje kardiovaskulární systém, respirační systém a ledvinné funkce. Nově jsou vymezeny

pojmy lokálních komplikací a tyto jsou popsány podle kritérií vycházejících z popisu kontrastního CT. Mezi lokální komplikace s pouze tekutinovým obsahem patří akutní peripankreatická tekutinová kolekce (APFC) a pseudocysta. Obě se vyskytují v terénu intersticiální edematózní pankreatitidy, ale zatímco APFC se vyskytuje v prvních 4 týdnech po začátku AP, pseudocysta je vzácnější oválný útvar s průkaznou stěnou a vyvíjí se teprve po 4 týdnech trvání onemocnění. Tyto je dále potřeba odlišit od kolekcí s různým podílem solidního obsahu: akutní nekrotickou kolekci a walled-off nektrózou. Akutní nekrotická kolekce obsahuje nekrotický materiál a nemá jasně ohraničující stěnu, walled-off nektróza se vyvíjí obvykle teprve po 4 týdnech trvání onemocnění a má jasně definovanou stěnu z reaktivní tkáň. Kolekce se solidním obsahem je někdy ne zcela snadné odlišit od kolekcí s čistě tekutinovým obsahem, proto je k definitivní odlišení doporučeno provést s pomocí dalších zobrazovacích metod (MR, UZ, endosonografické vyšetření)[14]. Průběh akutní pankreatitidy je rozdělen na časnou a pozdní fázi, čímž se snaží reflektovat dvouvrcholovou křivku úmrtnosti na AP[4]. Jednotlivé kategorie závažnosti podle definic původní Atlantské (1992) a revidované Atlantské (2012) klasifikace porovnává **tabulka 1**.

Tabulka 1. Klasifikace tíže akutní pankreatitidy podle původní a revidované atlantské klasifikace:

Atlanta 2012:	LEHKÁ AP	STŘEDNĚ TĚŽKÁ AP	TĚŽKÁ AP
Orgánové selhání*	Ne	tranzientní (do 48hod) a/nebo	perzistující (déle než 48 hodin)
Lokální **a/nebo Systémové komplikace***	Ne	Ano	
Atlanta 1992:	LEHKÁ AP	TĚŽKÁ AP	
Orgánové selhání #	Ne	Ano a/nebo	
Lokální komplikace ##	Ne	Ano a/nebo	
APACHE II ≥8 nebo Ranson ≥3	Ne	Ano	

* dosažení alespoň skóre 2 u jakéhokoliv ze tří systémů (kardiovaskulární, respirační, renální) podle modifikovaného Marshalova skóre [15]

** akutní peripankreatická tekutinová kolekce, akutní pankreatické nektrózy, pseudocysty, walled-off pankreatické nektrózy

*** exacerbace preexistujícího onemocnění

šok (systol TK<90mmHg), plicní nedostatečnost (PaO₂≤60mm Hg), renální selhání (kreatinin>177μmol/L po rehydrataci), GIT krvácení>500ml/24hod.

nektróza, absces, pseudocysta

Současně s revizí Atlantské klasifikace se objevila i jiná konkurující klasifikace akutní pankreatitidy tzv. „Klasifikace založená na determinantech“ [16]. Tato klasifikace považuje za 2 zásadní „determinanty“ tíže AP jednak orgánové selhání a potom infekci pankreatických nektróz. Vzájemnou kombinací těchto determinant (orgánové selhání-tranzientní/perzistující a nektrózy pankreatu-sterilní/infektované) pak vymezuje čtyři kategorie závažnosti akutní pankreatitidy (lehká, středně těžká, těžká, kritická).

Validitu obou navržených systémů je nyní nutno ověřit v prospektivních studiích, které již začaly probíhat a výsledky některých z nich již byly publikovány [17-21]. Validitu jednotlivých kategorií revidované Atlantské klasifikace se snaží posoudit také naše studie. Pokud je nám známo, jde zatím o první studii tohoto typu v České Republice.

Přes veškeré pokroky v diagnostice a léčbě AP stále kolem 10-25% případů probíhá závažným způsobem s orgánovým selháním a často fatálním průběhem[22]. Časně odlišení případů s tímto průběhem oproti lehké AP je vitální pro rychlé započetí léčby na jednotce intenzivní péče, protože jakékoliv zpoždění má zavinu nárůst úmrtnosti[23,24]. Veliké úsilí bylo v minulých desetiletích věnováno nalezení prognostických nástrojů sloužících právě k časně identifikaci případů s rozvíjejícím se těžkým průběhem akutní pankreatitidy. Jde o širokou varietu nástrojů od jednoduchých klinických ukazatelů (věk, pohlaví, body mass index-BMI) a běžných či méně používaných laboratorních testů (urea, CRP, krevní obraz, glukóza, prokalcitonin, sérový amyloid A, interleukiny atd.), přes komplexní skórování systémy (Ransonova kritéria, Glasgowské skóre, APACHE II, BISAP atd.), často nově navržené [25,26], až po vysoce propracované nástroje biostatistického hodnocení výsledků včetně umělých neuronových sítí[27]. Ideální ukazatel tíže AP by měl být směrodatný v co nejkratší době po objevení se prvních příznaků, dostatečně přesný v odhadu závažnosti a nejlépe univerzálně a snadno dostupný a levný. Přes obrovské úsilí věnované jeho nalezení, ukazatel s právě těmito vlastnostmi se stále hledá.

Metody:

V období 1.1.2009 - 31.12.2010 bylo v FN Bohunice postupně hospitalizováno 159 pacientů s diagnózou akutní pankreatitidy. Diagnóza AP byla stanovena na základě podmínek stanovených revidovanou Atlantskou klasifikací. U všech zaznamenaných pacientů jsme v průběhu hospitalizace zaznamenali do protokolu dostupné informace o průběhu onemocnění, včetně výsledků laboratorních a zobrazovacích vyšetření, počet, typ a výsledek případných intervencí a osud pacienta. Informace o části pacientů hospitalizovaných v Bohunické nemocnici ve jmenovaném období byla dohledána dodatečně použitím nemocničního počítačového systému. U zemřelých byla stanovena nejpravděpodobnější příčina úmrtí pomocí pitevního protokolu. Byla zaznamenána délka první hospitalizace a po 36 měsících od začátku první hospitalizace byli pacienti sledováni a zaznamenán průběh včetně řešení případných komplikací sledované ataky AP. Posléze byli pacienti ohodnoceni co se týče tíže onemocnění, byli zařazeni do jedné z kategorií jak původní Atlantské tak také revidované Atlantské klasifikace. Jednotlivé skupiny pacientů byly následně porovnány z hlediska podílu úmrtí, celkové délky hospitalizace u pacientů, u kterých nedošlo k úmrtí a počtu provedených intervencí (včetně operačních zákroků a endoskopických popř. transkutánních drenáží vyžadovaných stavem pacienta). Pod pojmem operace, či operační terapie se zde uvádí operace pankreatu s laváží a drenáží. Výsledky u jednotlivých podskupin pacientů podle obou klasifikací byly podrobeny statistickému zpracování. K porovnání výsledků a výpočtu statistické významnosti byl použit Chí kvadrát test dobré shody.

Z možných prognostických ukazatelů bylo vybráno BMI a dva jednoduché laboratorní parametry krevního obrazu zaznamenané v první den hospitalizace (počet bílých krvinek a distribuční šířka červených krvinek). ROC analýza byla použita k ověření jejich významu v předpovědi prognózy u pacienta. Hodnota $P < 0.05$ byla považována za statisticky významnou. Statistické analýzy byly provedeny pomocí softwaru IBM SPSS Statistics 22.

Výsledky:

Ze zařazených 159 pacientů bylo 91 mužů a 68 žen. Základní charakteristiky souboru uvádí **tabulka 2**. Průměrný věk pacientů byl 56 let. Střední délka doby od počátku potíží k hospitalizaci v FN Bohunice byl 1 den. V souboru bylo 35,8% pacientů s biliární AP a 25,4% s alkoholickou etiologií AP, jiná etiologie byla určena u 11,7% a příčina nebyla identifikována u celkem 17%. Ultrazvukové vyšetření břicha ukázalo viditelné změny pankreatu v prvních dnech hospitalizace pouze u 23% pacientů. Celkem bylo v souboru 19 úmrtí, to činilo celkovou úmrtnost v souboru 11,95%. V souboru byl nalezen trend zvyšující se úmrtnosti s věkem.

Tabulka 2. Základní charakteristika souboru:

počet pacientů	159
věk (roky, SD)	56(17,8)
muži/ženy	91/68
BMI (kg/m ² , SD)	27,2(4,7)
počet dnů od počátku příznaků (dny) [~]	1(0,5-2)
Etiologie:	
-alkoholická	42 (26,4%)
-biliární	57 (35,8%)
-jiné	60 (37,7%)
Terapie:	
enterální výživa	68 (42,8%)
časné ERCP (do 24 hodin)	27 (17%)
operace pankreatu	15 (9,4%)
ostatní intervence	26 (16,4%)
- radiologické	22
- endoskopické	3
- jiné	1*
Úmrtí:	19 (11,95%)
počet úmrtí po operaci pankreatu	7 (47%)
úmrtí do 40 let	0 (0%)
úmrtí 41-60 let	4 (6,7%)
úmrtí nad 60 let	15 (24,2%)
úmrtí alkoholická AP	1 (2,4%)
úmrtí biliární AP	7 (12,3%)
úmrtí jiné AP	11 (18,3%)

[~] hodnoty uvedeny jako medián (interkvartily)

* Juraszova operace (pseudocysto-gastro-anastomóza)

Tabulka 3. Příčiny úmrtí u pacientů s AP:

	Těžká AP*:	Středně těžká AP*:	Celkem:
Orgánové selhání:	4	0	4
Sepse:			
+ infikované nekrózy	1	2	3
+ neznámého původu	3	2	5
+ bronchopneumonie	3	1	4
Ostatní:			
+ srd.selhání	0	1	1
+ plic.embolie	1	0	1
+ pokročilý ca žluč.cest	0	1	1
Celkem:	12	7	19

*dle revidované atlantské klasifikace(2012)

Příčiny úmrtí:

Tabulka 3. uvádí stručný přehled příčin úmrtí u pacientů včetně jejich zařazení podle revidované Atlantské klasifikace. Největší podíl na úmrtích měl rozvoj sepse (celkem 12 úmrtí) ať už z důvodu septických lokálních komplikací AP, anebo rozvoje bronchopneumonie či sepse nedefinovaného původu.

Tabulka 4. porovnává stručně prognózu u pacientů s operací pankreatu, drenáží a laváží a u pacientů léčených konzervativně a také střední načasování operací. Dva z operovaných pacientů se středně těžkou AP zemřeli, oba do dvou dní po operačním zákroku v důsledku sepse. Z jednotlivých skupin v tabulce 6. se vyjímá vysokou úmrtností skupina konzervativně řešených pacientů s těžkou AP. Po bližším prošetření těchto pacientů ale zjistíme, že čtyři zemřelí byli původně přijati v těžkém stavu a léčeni pro multiorgánové selhání popř. ještě další závažná onemocnění, nicméně diagnóza AP u nich byla stanovena teprve z pitevního nálezu. U dalších dvou těchto pacientů se rozvinul perakutní průběh onemocnění a zemřeli do dvou dnů od prvních příznaků.

Tabulka 4. Terapie chirurgická verus konzervativní u středně těžké a těžké akutní pankreatitidy dle revidované atlantské klasifikace:

	Středně těžká AP	Těžká AP:	Celkem:
Operováno	4	11	15
Zemřelo	2	5	7
%	50%	45.50%	46.70%
Počet dní do první operace od počátku příznaků [~]	33,5(23,5-47,25)	18(6-24,5)	
Neoperováno	40	10	50
Zemřelo	5	7	12
%	12.50%	70%	24%

[~] hodnoty uvedeny jako medián (interkvartily)

Atlantská klasifikace 1992:

Těžká AP byla identifikována u 57 pacientů a lehká AP byla u 102 pacientů. Mezi oběma skupinami pacientů byly nalezeny statisticky významné rozdíly ve všech třech výstupových parametrech (úmrtnost, délka hospitalizace přeživších pacientů, počet intervencí).

Revidovaná Atlantská klasifikace 2012:

Do kategorie lehké AP bylo zařazeno celkem 94 pacientů, ve středně těžké kategorii bylo 44 pacientů a v kategorii těžké AP 21 pacientů. V podílu úmrtí byl nalezen statisticky významný rozdíl mezi všemi kategoriemi závažnosti celkově i mezi těžkou a středně těžkou AP ($p < 0.001$). Délka první hospitalizace (u přeživších pacientů) a počet provedených operací pankreatu se rovněž statisticky významně lišily mezi všemi jednotlivými skupinami dle revidované Atlantské klasifikace. Když jsme porovnali skupiny z hlediska počtu všech provedených intervencí vyžadovaných stavem (zahrnující

jak operace pankreatu, tak drenáže pod CT kontrolou či endoskopické drenáže kolekcí), statisticky významný rozdíl ($p < 0,001$) byl nalezen pouze mezi lehkou a středně těžkou AP. Základní charakteristiky pacientů, které by mohly ovlivnit výslednou prognózu (například věk, pohlaví, či BMI v jednotlivých skupinách) se mezi jednotlivými skupinami závažnosti významně nelišily. Souhrn výsledků v jednotlivých kategoriích Atlantské i revidované Atlantské klasifikace uvádí **tabulka 5**.

Tabulka 5. Porovnání výsledků souboru pacientů dle původní i revidované Atlantské klasifikace:

Atlanta (2012)	lehká	středně těžká	těžká	P
N (%)	94 (59,1%)	44 (27,7%)	21(13,2%)	
střední věk (roky ,SD)	55,7 (18)	54,9 (16,8)	56,2 (19,7)	0,99
pohlaví (muži/ženy)	49/45	26/18	16/5	0,126
BMI (kg/m ² , SD)	26,8 (4,9)	27,2 (4,1)	28,8 (5,4)	0,465
<i>Etiologie:</i>				
Alkoholická	22	14	6	0,383
Biliární	38	14	5	
Jiné	34	16	10	
úmrtnost (%)	0 (0%)	7 (15,9%)	12 (57,2%)	<0,001**
nutnost intervencí celkem	0 (0%)	19 (43,2%)	12 (57,1%)	<0,001*
nutnost operací pankreatu	0 (0%)	4 (9,1%)	11 (52,4%)	<0,001**
délka hospitalizace přeživších [~]	11 (9-17)	26,5 (19-36,75)	134,5(87,5-154,5)	<0,001**
Atlanta(1992)				
	lehká	těžká		
N (%)	100 (62,9%)	59 (37,1%)		
úmrtnost (%)	0 (0%)	19 (32,2%)		<0,001
nutnost intervencí celkem	0 (0%)	31 (52,5%)		<0,001
nutnost operací pankreatu	0 (0%)	15 (25,4%)		<0,001
délka hospitalizace přeživších [~]	12 (9-18,75)	32,5 (19,25-74,75)		<0,001

** statisticky významné rozdíly byly nalezeny mezi všemi kategoriemi závažnosti

* statisticky významný rozdíl byl nalezen mezi lehkou a středně těžkou kategorií závažnosti

[~] hodnoty uvedeny jako medián (interkvartily)

Prognostické faktory krevního obrazu v první den hospitalizace:

Pomocí ROC analýzy byly jako významné prediktory pro těžkou AP (dle Atlanta 2012) identifikovány počty bílých krvinek (AUC=0,734; 95% interval spolehlivosti-IS 0,585-0,883; $p=0,001$) a RDW (AUC=0,707; 95% IS 0,600-0,814; $p=0,002$) (obr.1). Pro cut off hodnotu počtu bílých krvinek $16,25 \times 10^9$ byla těžká AP (dle Atlanta 2012) předpověděna s 76,2% senzitivitou a 76,1% specificitou.

RDW bylo pomocí ROC analýzy identifikováno také jako významný prediktor úmrtí (AUC=0,716, 95% IS 0,594-0,837; p=0,002) (obr.2). Při cut off hodnotě RDW 13,25% bylo úmrtí předpověděno s 68,4% senzitivitou a 67,9% specificitou.

BMI se v našem souboru neprojevovalo jako významný prediktor úmrtí či těžké AP.

Souhrn výsledků ROC analýzy ukazatelů krevního oběhu viz **tabulka 6**. ROC křivka RDW pro predikci úmrtí viz **obr.1**.

Tabulka 6. ROC analýza pro WBC a RDW při hodnocení těžké AP (Atlanta 1992,Atlanta 2012) a úmrtnosti:

	AUC	95%IS	P	cut off	senzitivita	specificita
<i>těžká AP (Atlanta 1992):</i>						
WBC	0.693	(0,604-0,783)	<0,001			
RDW	0.698	(0,613-0,784)	<0,001			
<i>těžká AP(Atlanta 2012):</i>						
WBC	0.734	(0,585-0,883)	0.001	16,25×10 ⁹	76.20%	76.10%
RDW	0.707	(0,600-0,814)	0.002			
<i>Úmrtí:</i>						
RDW	0.716	(0,594-0,837)	0.002	13.25%	68.40%	67.90%

Diskuze:

Již několik let před vznikem Revidované Atlantské klasifikace AP se diskutovalo o možném větším množství podskupin tíže u onemocnění akutní pankreatitidou[8,9]. Několik studií potvrdilo teorii, že přítomnost či nepřítomnost orgánového selhání hraje zásadní roli v úmrtnosti u AP[8-10]. Revidovaná Atlantská klasifikace reflektující nové poznatky o patogenezi a přirozeném průběhu AP a založená na dosaženém konsenzu mezi experty vyžaduje nyní ověření a validaci v pokud možno prospektivních klinických studiích[28].

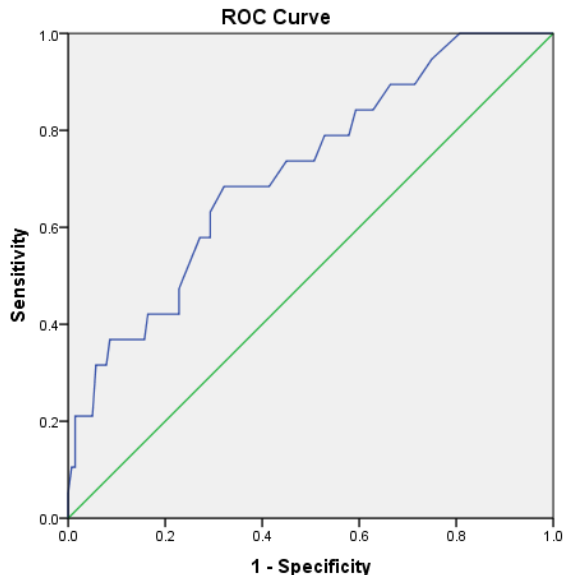
Naše studie ukázala signifikantní rozdíly v průběhu a výsledcích u jednotlivých kategorií revidované Atlantské klasifikace a to ve všech třech výstupních parametrech (podíl úmrtí, potřeba intervencí, délka hospitalizace). Rozřazení pacientů mezi jednotlivé kategorie revidované atlantské klasifikace v naší studii nečinilo výraznější obtíže, což reflektuje poměrně jasné a jednoduché definování pojmů v nově navržené klasifikaci. Podstatná část pacientů se středně těžkou AP podle revidované klasifikace se rekrutovala z těžké AP dle původní atlantské klasifikace. Pouze několik těchto pacientů bylo zařazeno pod lehkou AP dle původní atlantské klasifikace. To ukazuje na skutečnost, že do revidované Atlanty jsou nově zařazeni také pacienti s pouhou exacerbací chronického onemocnění vyvolanou AP[14]. Někdy je namítáno, že středně těžká AP dle revidované atlantské klasifikace je vlastně směsicí více kategorií, které mohou mít také různou prognózu[29]. Nicméně naše práce stejně jako již několik dalších podporuje odůvodnění této středně těžké kategorie AP, jenž se ve výsledcích dostatečně liší od dalších kategorií této klasifikace[17,18,20,21].

O validaci nové klasifikace a také ve stejné době vzniklé klasifikace založené na determinantech se pokusilo nezávisle na sobě několik prospektivních i retrospektivních studií[17-21] s vesměs velmi příznivým výsledkem vzhledem k oběma klasifikacím. V dřívějších studiích[8,9] bylo zdůrazňováno, že pankreatitida bez rozvoje orgánového selhání s pouze lokálními komplikacemi se liší od lehké AP zejména potřebou delší hospitalizace a vyšší morbiditou zatímco mortalita zůstává stejně nízká jako u lehké formy AP. V naší studii jsme naopak zaznamenali plynule se zvyšující podíl úmrtí se signifikantními rozdíly v úmrtnosti mezi všemi třemi kategoriemi tíže. Již v kategorii středně těžké AP, kde se z definice nerozvíjí perzistentní orgánové selhání jsme zaznamenali nezanedbatelných 7 úmrtí, ne všechna úmrtí ovšem souvisela přímo s komplikacemi AP, ale často navazovala na prolongovanou hospitalizaci a pravděpodobně celkové oslabení organismu po prodělané AP. Na

místě je proto domněnka, že i AP bez časného rozvoje perzistentního orgánového selhání může nést jisté riziko úmrtí. Několik z nedávno publikovaných studií rovněž popisuje vyšší než nulovou mortalitu u kategorie středně těžké AP[19-21]. Podstatná část úmrtí u nás souvisela se sepsí a infekcemi, ty jsou u akutní pankreatitidy závažnou komplikací, ovlivňující prognózu[4,30]. Infikovaná nekróza je jedním ze dvou determinantů tíže AP podle „Klasifikace založené na determinantech“[15]. Tato čtyřkategorická klasifikace tak dává naroveň pankreatitidu s perzistentním orgánovým selháním a AP i zcela bez orgánového selhání, ale s prokázanou infikovanou nekrózou. Zavedení orgánového selhání a infikované nekrózy jako dvou hlavních determinantů pro posuzování tíže vychází z výsledků studií, ve kterých se infikovaná nekróza potvrdila jako faktor zvyšující mortalitu AP a dalších, které potvrzují výrazně vyšší mortalitu u pacientů s přítomností orgánového selhání a infikovanou nekrózou současně[31,32]. Je ovšem možné, že tyto nabízené determinanty tíže jsou také pouze výrazem probíhajícího zánětu pankreatu, anebo že se na prognóze pacienta s AP uplatňuje současně více než jenom dva hlavní determinanty a není jednoduché zhodnotit jakou měrou se na tíži který z nich kauzálně podílí[33]. Otázkou zatím zůstává, zda si obě nově navržené klasifikace budou konkurovat, anebo je bude možno používat doplňujícím způsobem. Ve studii Nawaze et al. se klasifikace založená na determinantech ukázala lepší v predikci počtu vyžadovaných zákroků, zatímco revidovaná atlantská klasifikace lépe předpovídala délku hospitalizace[17]. Vzhledem k tomu, že čtyř-kategorická klasifikace je závislá na stanovení přítomnosti nekrózy a jejich infekce, zatímco revidovanou atlantskou klasifikací lze používat dynamicky již od stanovení diagnózy s postupnou reevaluací, domníváme se, že atlantská klasifikace najde snáze své uplatnění v klinické praxi, zatímco čtyř-kategorická klasifikace by mohla lépe posloužit k řazení a referování pacientů v rámci klinického výzkumu. Prognostické ukazatele hodnocené naší studií (BMI, leukocyty v první den hospitalizace a distribuční šíře červených krvinek v první den hospitalizace), jsme vybrali pro jejich jednoduchost, univerzálně běžnou dostupnost a okamžité použití. Hladina bílých krvinek je jako ukazatel tíže AP ať již samostatně či jako součást mnoha skórovacích systémů byla v minulosti použita již několikrát v různých studiích s různými výsledky[34-37]. Leukocyty byly často hodnoceny také zejména jako ukazatelé zvýšené pravděpodobnosti pankreatické/peripankreatické infekce [37,38]. Hladina leukocytů je součástí definice SIRS (systémové zánětlivé reakce organismu), jehož prodloužené trvání podporuje vznik orgánového selhání, a tak její souvislost s horším průběhem AP není překvapující. Distribuční šíře erytrocytů (RDW=red cell distribution width) reprezentuje variabilitu objemu erytrocytů a jeho referenční meze se pohybují mezi 11 a 14%. Vyšší hodnoty ukazují na vyšší variabilitu v objemu červených krvinek, jsou ukazatelem míry anizocytózy. RDW je jednoduchý parametr běžně referovaný jako součást rutinního vyšetření krevního obrazu a jeho dosavadní diagnostické využití se vztahovalo téměř výhradně k identifikaci několika typů anémie. V posledních letech se ale stále častěji ve studiích potvrzuje i jako významný nezávislý ukazatel úmrtnosti pacientů se srdečním selháním[39-41], dále jako nespecifický prediktor špatné prognózy u pacientů v intenzivní a poresuscitační péči [42] a také u mnoha dalších onemocnění včetně spojitosti s vyšším rizikem cévní mozkové příhody[43]. Studie Cavusoglu et al. ukázala u RDW jeho silnou a na anémii nezávislou předpovědní schopnost zvýšeného rizika úmrtí do 24 měsíců u širokého spektra pacientů, včetně asymptomatických[44]. Patofyziologické mechanismy objasňující tyto souvislosti nejsou zatím z větší části známy. Spekuluje se o účasti zánětu a prozánětlivých interleukinech snižujících odpověď buněk na erytropoetin a o celkových zánětlivých reakcích organismu podílejících se různými způsoby na supresi erytropoézy celkově, umožňujících tak vyplavení méně zralých a větších retikulocytů do krevního oběhu[41,44,45]. První studie poukazující na propojení hladiny RDW při příjmu s vyšší mortalitou u AP byla publikována Senolem et al. v r.2013[45], naše výsledky tyto závěry potvrzují. Potencionální možnost využití hladiny RDW k predikci průběhu u pacientů s AP by byla potřeba ověřit na větších multicentrických prospektivních studiích.

Naše studie zaznamenala několik omezení, které se projeví v metodologii a také výsledcích. Protože se jednalo o sběr dat z jedné nemocnice, která navíc plní funkci terciárního centra, kumulovali se u nás těžší případy AP a část pacientů byla přeložena k péči z jiných oblastí. K překladi do terciárního

centra jsou často vybírání starší a složitější pacienti. To se projevilo vysokým poměrem těžších forem AP a také vyšším poměrem úmrtí. Menší část pacientů zejména s lehkou AP nepodstoupilo vyšetření kontrastního CT břicha, které bylo na uvážení ošetřujícího lékaře a nebylo nutnou součástí diagnózy, proto mohly některé lokální komplikace bez klinických projevů uniknout pozornosti a mohlo tak dojít k chybnému zařazení pacienta do kategorie tíže. Jak bylo poznamenáno výše, data malé části pacientů z oddělení byla posbírána dodatečně retrospektivně a mohlo přitom dojít k úniku některých dat např. přesné doby trvání orgánového selhání.



Obr. 1 - ROC křivka RDW pro predkci úmrtí

Shrnutí:

Jasně zakotvená klasifikace akutní pankreatitidy je důležitým předpokladem pokroku klinického výzkumu v této oblasti a nástrojem pro přesně dané definování stavu a komplikací pacienta při jeho předávání. Nově revidovaná atlantská klasifikace akutní pankreatitidy nabízí významné zpřesnění definic a dobře charakterizuje jednotlivé kategorie tíže akutní pankreatitidy. Infekce a septické stavy jsou významnou bezprostřední příčinou úmrtí na akutní pankreatitidu. Další klinické studie jsou vyžadovány k potvrzení významu distribuční šíře červených krvinek a hladiny bílých krvinek, jako možných nástrojů k predikci tíže a úmrtnosti na akutní pankreatitidu.

Literatura:

- [1] Frey CF. *Classification of pancreatitis: State-of-the-art, 1986. Pancreas* 1986; 1(1): 62-68.
- [2] Woolsey G. *VIII. the diagnosis and treatment of acute pancreatitis. Ann Surg.* 1903; 38(5): 726-735.
- [3] Sarner M, Cotton PB. *Classification of pancreatitis. Gut* 1984; 25(7): 756-759.
- [4] Dítě P, Novotný I, Jelišková M, et al. *Klasifikace akutní pankreatitidy. Gastroenterológia pre prax* 2012; 11(2): 82-84.
- [5] Singer M. *Revised classification of pancreatitis - Marseille 1984. Innere Medizin* 1985; 12(5): 242.
- [6] Sarles H. *Classification and definition of pancreatitis. marseilles-rome 1988. Gastroentérologie clinique et biologique* 1989; 13(11): 857-859.
- [7] Bradley EL. *A clinically based classification system for acute pancreatitis. summary of the international symposium on acute pancreatitis, atlanta, ga, september 11 through 13, 1992. Arch surg (Chicago, Ill.: 1960)* 1993; 128(5): 586-590.
- [8] Talukdar R, Clemens M, Vege SS. *Moderately severe acute pancreatitis: Prospective validation of this new subgroup of acute pancreatitis. Pancreas* 2012; 41(2): 306-309.
- [9] Vege SS, Gardner TB, Chari ST, et al. *Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: A case for revising the atlanta classification to include "moderately severe acute pancreatitis". Am J Gastroenterol* 2009; 104(3): 710-715.
- [10] De-madaria E, Soler-sala G, Lopez-font I, et al. *Update of the atlanta classification of severity of acute pancreatitis: Should a moderate category be included? Pancreatology* 2010; 10(5): 613-9.
- [11] Petrov MS, Windsor JA. *Classification of the severity of acute pancreatitis: How many categories make sense? Am J Gastroenterol* 2010; 105(1): 74-76.

- [12] Besselink MGH, van Santvoort HC, Bollen TL, et al. Describing computed tomography findings in acute necrotizing pancreatitis with the atlanta classification: An interobserver agreement study. *Pancreas* 2006; 33(4): 331-335.
- [13] Van Santvoort HC, Bollen TL, Besselink MG, et al. Describing peripancreatic collections in severe acute pancreatitis using morphologic terms: An international interobserver agreement study. *Pancreatol* 2008; 8(6): 593-9.
- [14] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: Revision of the atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62(1): 102-111.
- [15] Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23(10): 1638-1652.
- [16] Dellinger EP, Forsmark CE, Luyer P, et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: An international multidisciplinary consultation. *Ann Surg* 2012; 256(6): 875-880.
- [17] Nawaz H, Mounzer R, Yadav D, et al. Revised atlanta and determinant-based classification: Application in a prospective cohort of acute pancreatitis patients. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(12): 1911-1917.
- [18] Acevedo-Piedra NG, Moya-Hoyo N, Rey-Riveiro M, et al. New classifications of severity of acute pancreatitis: Validation of determinant-based and revision of the Atlanta classification. *Pancreatol* 2013; 13(4): e2.
- [19] Thandassery RB, Yadav TD, Dutta U, Appasani S, Singh K, Kochhar R. Prospective validation of 4-category classification of acute pancreatitis severity. *Pancreas* 2013; 42(3): 392-396.
- [20] Talukdar R, Bhattacharyya A, Rao B, et al. Validation of the revised Atlanta definitions of severity of acute pancreatitis: Have all loose ends being tied? *Pancreatol* 2013; 13(S1-S80): 56-57.
- [21] He WH, Lu NH, Chen YX, et al. Analysis of the severity of 932 patients with acute pancreatitis accordance with the revised Atlanta classification. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013; 28(3): 679-680.
- [22] Schütte K, Malfertheiner P. Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Best Practice & Research* 2008; 22(1): 75-90.
- [23] Wu, Bechien U. Prognosis in acute pancreatitis. *Can Med Assoc J* 2011; 183(6): 673-7.
- [24] Al Mofleh I. Severe acute pancreatitis: Pathogenetic aspects and prognostic factors. *WJG* 2008; 14(5): 675-684.
- [25] Bota S, Sporea I, Sirlu R, et al. Predictive factors for severe evolution in acute pancreatitis and a new score for predicting a severe outcome. *Ann Gastroenterol* 2013; 26 (2), pp. 156-162.
- [26] Oskarsson V, Mehrabi M, Orsini N, et al. Validation of the harmless acute pancreatitis score in predicting nonsevere course of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2011; 11(5): 464-8.
- [27] Bartosch-Härlid A, Andersson B, Aho U, et al. Artificial neural networks in pancreatic disease. *Br J Surg*. 2008; 95(7): 817-826. <http://search.proquest.com/docview/69224122?accountid=16531>.
- [28] Gress TM, El-Omar E. Revision of the atlanta classification of acute pancreatitis: The editorial perspective. *Gut* 2013; 62(1): 1.
- [29] Lerch MM. Classifying an unpredictable disease: The revised atlanta classification of acute pancreatitis. *Gut* 2013; 62(1): 2-3.
- [30] Lata J, Juránková J, Stibůrek O, et al. Probiotika u akutní pankreatitidy – randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě slepá studie. *Vnitř Lék* 2010; 56(2): 111-114.
- [31] Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009; 96(3): 267-273
- [32] Lytras D, Manes K, Triantopoulou C, et al. Persistent early organ failure: Defining the high-risk group of patients with severe acute pancreatitis? *Pancreas* 2008; 36(3): 249-254.
- [33] Bradley EL. Atlanta redux: Revisiting the severity stratification system for acute pancreatitis. *Ann Surg* 2012; 256(6): 881-882.
- [34] Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB, et al. Fatal outcome in acute pancreatitis: Its occurrence and early prediction. *Pancreatol* 2001; 1(3): 237-241.
- [35] Brisinda G, Maria G, Ferrante A, et al. Evaluation of prognostic factors in patients with acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(27): 1990-1997.
- [36] Azab B, Chainani V, Shah N, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of major adverse cardiac events among diabetic population: A 4-year follow-up study. *Angiology* 2013; 64(6): 456-465.
- [37] Armengol-Carrasco M, Oller B, Escudero LE, et al. Specific prognostic factors for secondary pancreatic infection in severe acute pancreatitis. *Dig Surg* 1999; 16(2): 125-129.
- [38] Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Value of routine clinical tests in predicting the development of infected pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42(10): 1256-1264.
- [39] Means TR. Free and Easy? Red Cell Distribution Width (RDW) and Prognosis in Cardiac Disease. *J Card Fail* 2011; 17(4): 299-300.
- [40] Allen LA, Felker GM, Mehra MR, et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail* 2010; 16(3): 230-238.
- [41] Förhécz Z, Gombos T, Borgulya G, et al. Red cell distribution width in heart failure: Prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J* 2009; 158(4): 659-666.
- [42] Kim J, Kim K, Lee JH, et al. Red blood cell distribution width as an independent predictor of all-cause mortality in out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2012; 83(10): 1248-1252.
- [43] Ani C, Oviagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *J Neurol Sci* 2009; 277(1-2): 103-108.
- [44] Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, et al. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *Int J Cardiol* 2010; 141(2): 141-146.
- [45] Senol K, Saylam B, Kocaay F, et al. Red cell distribution width as a predictor of mortality in acute pancreatitis. *Am J Emerg Med* 2013; 31(4): 687-9.

10. Abecední seznam použitých pramenů

1. Acevedo-Piedra NG, Moya-Hoyo N, Rey-Riveiro M, et al. New classifications of severity of acute pancreatitis: Validation of determinant-based and revision of the Atlanta classification. *Pancreatology*. 2013; 13(4):2.
2. Acosta JM, Ledesma CL. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 1974; 290(9): 484–7.
3. Agarwal N, Pitchumoni CS, Sivaprasad AV. Evaluating tests for acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1990;85(4):356–66.
4. Agarwal S, Kumar P, Kapadia S. Association between red cell distribution width (RDW), inflammatory markers and cardiovascular fitness in healthy adults: Data from national health and nutrition examination survey 1999–2004. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(13):1779.
5. Al Mofleh I. Severe acute pancreatitis: Pathogenetic aspects and prognostic factors. *WJG*. 2008;14(5): 675–684.
6. Al-Bahrani AZ, Darwish A, Hamza N, et al. Gut barrier dysfunction in critically ill surgical patients with abdominal compartment syndrome. *Pancreas*. 2010;39:1064–9.
7. Allen LA, Felker GM, Mehra MR, et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail*. 2010; 16(3): 230–238.
8. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010.
9. Ammori BJ, Boreham B, Lewis P, et al. The biochemical detection of biliary etiology of acute pancreatitis on admission. A revisit in the modern era of biliary imaging. *Pancreas*. 2003;26:32–35.
10. Ammori BJ. Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2003; 26: 122–129.
11. Andersson B, Ansari D, Andersson E, et al. Fatal acute pancreatitis occurring outside of the hospital: clinical and social characteristics. *World J Surg*. 2010; 34: 2286–2291.
12. Andersson B, Ansari D, Andersson E. Fatal Acute Pancreatitis Occurring Outside of the Hospital: Clinical and Social Characteristics. *World J Surg*. 2010;34:2286–2291.
13. Angelini G, Caballini G, Pederzoli P. Long-term outcome of acute pancreatitis: a prospective study with 118 patients. *Digestion*. 1993;54: 143–147.
14. Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *J Neurol Sci*. 2009; 277(1–2): 103–108.
15. Appellos S, Borgstrom A. Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over years in a defined urban population in Sweden. *Brit J Surg*. 1999;86:465–470.
16. Arendt T, Nizze H, Mönig H, Kloehn S, Stüber E, Fölsch UR. Biliary pancreatic reflux-induced acute pancreatitis—myth or possibility? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 11:329–335.
17. Armengol-Carrasco M, Oller B, Escudero LE, et al. Specific prognostic factors for secondary pancreatic infection in severe acute pancreatitis. *Dig Surg*. 1999; 16(2): 125–129.
18. arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic: a randomized controlled study. *Pancreas*. 2010;39:863–7.
19. Arun V, Patanik S, Pal NR, et al. Delayed necrosectomy in severe acute necrotizing pancreatitis: Experience from a tertiary care centre. *Pancreatology*. 2014; 14: S1–S10.
20. Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2004; 126(3): 715–723.
21. Azab B, Chainani V, Shah N, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of major adverse cardiac events among diabetic population: A 4-year follow-up study. *Angiology*. 2013; 64(6): 456–465.
22. Babu RY, Gupta R, Kang M, Bhasin DK, Rana SS, Singh R. Predictors of surgery in patients with severe acute pancreatitis managed by the step-up approach. *Ann Surg*. 2013;257:737–50.
23. Bai Y, Jia L, Wang B, et al. Acute pancreatitis in the Guangdong province, China. *Digestion*. 2007;75:74–79.
24. Baillie J. AGA Institute medical position statement on acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007;132:2019–2021.
25. Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich DP, Megibow AJ, Caccavale R, Cooper MM (1985) Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology*. 1985;156:767–772.
26. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990;174:331–336.
27. Bank S, Singh P, Pooran N, Stark B. Evaluation of factors that have reduced mortality from acute pancreatitis over the past 20 years. *Journal of clinical gastroenterology*. 2002; 35(1), 50–60.
28. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62:102–111.
29. Banks PA, Bradley EL III, Dreiling DA, et al. Classification of pancreatitis: Cambridge and Marseille. *Gastroenterology*. 1985; 89: 928–930.
30. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 2379–400.
31. Barreto SG, Rodrigues J, et al. Acute pancreatitis in Goa—a hospital-based study. *J Indian Med Assoc*. 2008;106(9):575–578.
32. Bartosch-Härlid A, Andersson B, Aho U, et al. Artificial neural networks in pancreatic disease. *Br J Surg*. 2008; 95(7): 817–826.
33. Beck WC, Bhutani MS, Raju GS, Nealon WH. Surgical management of late sequelae in survivors of an episode of acute necrotizing pancreatitis. *J Am Coll Surg*. 2012;214:682–8.
34. Beger HG, Buehler M. Decision-making in surgical treatment of acute pancreatitis: operative or conservative management of necrotizing pancreatitis. *Theor. Surg*. 1986; 1:61.

35. Beger HG, Krautzberger W, Bittner R, Block S, Buehler M. Results of surgical treatment of necrotizing pancreatitis. *World J. Surg.* 1985;9:972.
36. Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol.* 2007;13:5043-5051.
37. Beger HG, Rau B, Mayer J, Pralle U. Natural course of acute pancreatitis *World Journal of Surgery.* 1997;21(2): 130-135.
38. Bernard C. Du suc pancreatique et de son role dans les phenomenes de la digestion. *Mem Soc Biol.* 1849;1:99-115.
39. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2009;96:267-73.
40. Besselink MG, Van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008; 371: 651-9.
41. Besselink MG, Verwer TJ, Schoenmaeckers EJ, Buskens E, Ridwan BU, Visser MR, et al. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. *Arch Surg.* 2007;142:1194-201.
42. Besselink MGH, van Santvoort HC, Bollen TL, et al. Describing computed tomography findings in acute necrotizing pancreatitis with the atlanta classification: An interobserver agreement study. *Pancreas.* 2006;33(4): 331-335.
43. Bhatia, M. Apoptosis versus necrosis in acute pancreatitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2004; 286(2): G189-G196.
44. Bigsby JJ. Observations, pathological and therapeutic, on diseases of the pancreas. *Edinb Med Surg J.* 1835;44:85-102.
45. Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB, et al. Fatal outcome in acute pancreatitis: Its occurrence and early prediction. *Pancreatol.* 2001; 1(3): 237-241.
46. Blumenthal HT, Probststein JG. *Pancreatitis; A clinical-pathologic correlation.* Springfield, Illinois, USA: Charles C. Thomas, 1959.
47. Bogdan J, Elsaftawy A, Kaczmarzyk J, et al. Epidemiological characteristic of acute pancreatitis in Trzebnica district. *Pol Przegl Chir.* 2012;84:70.
48. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, et al. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:612-19.
49. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, et al. Comparative evaluation of the modified CT severity index and CT severity index in assessing severity of acute pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2011; 197:386-392.
50. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *Br J Surg.* 2008;95:6-21.
51. Bollen, T, Besselink M, van Santvoort H, Gooszen H, van Leeuwen M. Toward an Update of the Atlanta Classification on Acute Pancreatitis: Review of New and Abandoned Terms. *Pancreas.* 2007; 35(2):107-113.
52. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101:1644-1655.
53. Bota S, Sporea I, Sirli R., et al. Predictive factors for severe evolution in acute pancreatitis and a new score for predicting a severe outcome. *Annals of Gastroenterology.* 2013; 26(2):156-162.
54. Bozkurt T, Maroske D, Adler G. Exocrine pancreatic function after recovery from necrotizing pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* 1993;40(1):60.
55. Bradley EL III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg.* 1993;128:586-90.
56. Bradley EL. Atlanta redux: Revisiting the severity stratification system for acute pancreatitis. *Ann Surg.* 2012;256(6):881-882.
57. Bradley III EL., Dexter. Management of Severe Acute Pancreatitis. *Annals of Surgery.* 2010; 251(1):
58. Brisinda G, Crocco A, Giustacchini P. Classification of the Severity of Acute Pancreatitis: How Much Is Really Needed for a New Classification? *Ann Surg.* 2014; 0(0):1-2. Categories of Severity. *Pancreas.* 2013;42(3):389-391.
59. Brisinda G, Maria G, Ferrante A, et al. Evaluation of prognostic factors in patients with acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* 1999; 46(27): 190-1997.
60. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas.* 2000; 20:367-372.
61. Büchler MW, Gloor B, Müller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann. Surg.* 2000; 232: 619-626.
62. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2002; 89: 298-302.
63. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Letters.* 1989; 242(2): 237-239.
64. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, et al. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *Int J Cardiol.* 2010; 141(2): 141-146.
65. Chamisa I, Mokoena T, Luvhengo T, et al. Changing pattern of incidence, aetiology and mortality from acute pancreatitis at Kalafong Hospital, Pretoria, South Africa, 1988-2007: A retrospective evaluation. *East & Central African Journal of Surgery.* 2010, 15(1): 35-39.
66. Chang MC, Su CH, Sun MS, et al. Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, No. 7, Chung-Shan South Road, Taipei, Taiwan. *Hepatogastroenterology.* 2003, 50(53):1655-1657.
67. Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Vlachonikolis IG, et al. Comparison of Ranson, APACHE II and APACHE III scoring systems in acute pancreatitis. *Pancreas.* 2002; 25:331-335.
68. Chen CC, Wang SS, Lu RH, Chang FY, Lee SD. Serum interleukin 10 and interleukin 11 in patients with acute pancreatitis. *Gut.* 1999; 45(6):895-899.
69. Chen Y, Zak Y, Hernandez-Boussard T, et al. The epidemiology of idiopathic acute pancreatitis, analysis

- of the nationwide inpatient sample from 1998 to 2007. *Pancreas*. 2013;42:1-5.
70. Cho YS, Kim HK, Jang EC, et al. Usefulness of the bedside index for severity in acute pancreatitis in the early prediction of severity and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2013;42(3): 483-487.
 71. Choi JH, Choi JH, Park DH, et al. Clinical relevance of revised Atlanta classification focusing on severity classification. *Pancreatol*. 2013;13(4):S6.
 72. Clavien PA, Robert J, Meyer P, et al. Acute pancreatitis and normoamylasemia. Not an uncommon combination. *Ann Surg*. 1989; 210(5): 614-20.
 73. Cobb JP, O'Keefe GE. Injury research in the genomic era. *Lancet*. 2004;363(9426):2076-83.
 74. Cogbill CL, Song KT. Acute Pancreatitis. *ArchSurg*. 1970;100:673-676.
 75. Connor S, Alexakis N, Neal T et al. Fungal infection but not type of bacterial infection is associated with a high mortality in primary and secondary infected pancreatic necrosis. *Dig. Surg*. 2004; 21: 297-304.
 76. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RCN. Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. *Gut*. 1985; 26:724-729.
 77. Cullen TS. A new sign in ruptured extra-uterine pregnancy. *Am J Obstet*. 1918;78: 457.
 78. Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2006;93:518-530.
 79. Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Value of routine clinical tests in predicting the development of infected pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* . 2007; 42(10):1256-1264.
 80. De Campos T, Deree J, Coimbra R. From acute pancreatitis to end-organ injury: mechanisms of acute lung injury. *Surg Infect*. 2007; 8:107-120.
 81. De Campos T, Parreira JG, Assaf JC, Rizoli S, Nascimento B. Classification of acute pancreatitis. Classificação de gravidade na pancreatite aguda. *Rev. Col. Bras. Cir*. 2013; 40(2): 164-168.
 82. De Waele JJ, Delrue L, Hoste EA, De VM, Duyck P, Colardyn FA. Extrapaneatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of disease severity in acute pancreatitis: evaluation of a new scoring system. *Pancreas*. 2007; 34(2): 185-190.
 83. De Waele JJ, Leppaniemi AK. Intra-abdominal hypertension in acute pancreatitis. *World J Surg*. 2009;33:1128-33.
 84. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg*. 2012; 256: 875-880.
 85. De-Madaria E, Soler G, Martinez J et al. Update of the Atlanta classification of severity of acute pancreatitis: should a moderate category be included? *Pancreatol*. 2009;9:433-434.
 86. Dib JA, Cooper-Vastola SA, Meirelles RF, et al. Acute effects of ethanol and ethanol plus furosemide on pancreatic capillary blood flow in rats. *Am J Surg*. 1993;166(1):18-23.
 87. Dítě P, Novotný I, Jelšiková M, Floreánová K, Trna J. Klasifikace akutní pankreatitidy. *Gastroenterol. prax*. 2012;11(2):82-84 .
 88. Doepel M, Eriksson J, Halme L, Kumpulainen T, Hockerstedt K. Good long-term results in patient surviving severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1993; 80:1583-1586.
 89. Dominguez-Munoz JE, Carballo F, Garcia MJ, et al. Evaluation of the clinical usefulness of APACHE II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: a multicenter study. *Pancreas*. 1993;8:682-686.
 90. Domínguez-Muñoz JE. Evolución de la función pancreática en la pancreatitis aguda. In: Chantar, C, Rodés, J. *Actualidades en Gastroenterología y Hepatología*. Barcelona, Spain: J.R. Prous Editores; 1993:45-53.
 91. Dong B, Chen M. Improved sonographic visualization of choledocholithiasis. *J Clin Ultrasound*. 1987; 15:185-90.
 92. Donowitz M, Hendler R, Spiro HM, Binder HJ, Felig P. Glucagon Secretion in Acute and Chronic Pancreatitis. *Ann Intern Med*. 1975; 83(6):778-781.
 93. Douros A, Bronder E, Andersohn F, et al. Drug-induced acute pancreatitis: results from the hospital-based Berlin case-control surveillance study of 102 cases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38: 825-834.
 94. Eckerwall G, Olin H, Andersson B, Andersson R. Fluid resuscitation and nutritional support during severe acute pancreatitis in the past: what have we learned and how can we do better? *Clin Nutr* 2006;25: 497-504.
 95. Eland IA, Sturkenboom MJCM, Wilson JHP, Stricker BC. Incidence and mortality of acute pancreatitis between 1985 and 1995. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2000; 35(10): 1110-1116.
 96. Elman R, Arneson L, Graham EA. Value of blood amylase estimation in the diagnosis of pancreatic disease: a clinical study. *Arch. Surg*. 1929;19: 943.
 97. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *Journal of Emergency Medicine*. 1991;9(1): 71-74.
 98. Fagenholz PJ, Castillo CF-D, Harris NS, et al. Increasing United States Hospital Admissions for Acute Pancreatitis, 1988-2003. *Ann Epidemiol*. 2007; 17: 491-491.
 99. Fagenholz PJ, Fernandez-del Castillo C, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo Jr. CA. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States. *Pancreas*. 2007; 35(4): 302-307.
 100. Fan ST, Choi TK, Lai CS, Wong J. Influence of age on the mortality from acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1988;75(5):463-466.
 101. Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Prediction of the severity of acute pancreatitis. *Am J Surg*. 1993;166:262-268.
 102. Felderbauer P, Miller Ch, Bulut K, et al. Pathophysiology and Treatment of Acute Pancreatitis: New Therapeutic Targets - A Ray of Hope? *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2005;97, 342-350.
 103. Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Makary MA, Mostafavi A, McGrath D, Warshaw AL: debridement and closed packing for the treatment of necrotizing pancreatitis. *Ann Surg*. 1998;228:676-84.
 104. Fink M. Gastrointestinal mucosal injury in experimental models of shock, trauma and sepsis. *Crit Care Med*. 1991;19:627-641.
 105. Fishman EK, Soyer P, Bliss DF, Bluemke DA, Devine N. Splenic involvement in pancreatitis: spectrum of CT findings. *Am J Roentgenol* . 1995;164:631-635.
 106. Fitz RH. Acute pancreatitis: a consideration of pancreatic hemorrhage, hemorrhagic, suppurative and gangrenous

- pancreatitis, and of disseminated fat necrosis. *Boston Med Surg J*. 1889;120:181-188.
107. Floreanova K., Dite P, Bojkova M, Kianicka B. Epidemiology of acute pancreatitis in the Czech Republic – the South Moravian region in 2009-2010. *Gastroenterol Pol*. 2014; 21 (1): 10-16.
 108. Floreánová K, Dítě P, Kianička B, Dovrtělová L, Přecechtělová M. Akutní pankreatitida – Validace nové klasifikace na souboru 159 nemocných a prognostické faktory. *Vnitřní lékařství*. 2014; přijato do tisku.
 109. Floyd A, Pedersen L, Lauge Nielsen G, Thorlacius-Ussing O, Sorensen HT. Secular trends in incidence and 30-day case fatality of acute pancreatitis in North Jutland County, Denmark. A register-based study from 1981–2000. *Scand J Gastroenterol*. 2002; 37:1461 – 1465.
 110. Foitzik T, Hotz HG, Schmidt J, et al. Effect of microcirculatory perfusion on distribution of trypsinogen activation peptides in acute experimental pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1995;40:2184–2188.
 111. Föhrhécz Z, Gombos T, Borgulya G, et al. Red cell distribution width in heart failure: Prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J*. 2009; 158(4): 659-666.
 112. Frey C, Zhou H, Harvey D, White RH. Co-morbidity is a Strong Predictor of Early Death and Multi-organ System Failure among Patients with Acute Pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. 2007; 11:733–742.
 113. Frey CF, Zhou H, Harvey D, White R. The Incidence and Case-fatality Rates of Acute Biliary, Alcoholic and Idiopathic Pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas*. 2006;33(4):336-344.
 114. Frey CF. Classification of Pancreatitis: State-of-the-Art. *Pancreas*. 1986;1(1):62-68.
 115. Frossard JL, Saluja A, Bhaga L, et al The role of intercellular adhesion molecule 1 and neutrophils in acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Gastroenterology*. 1999; 116: 694–701.
 116. Gan SI, Romagnuolo J. Admission hematocrit: a simple, useful and early predictor of severe pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2004;49:1946–1952.
 117. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, et al. The Effect of Age on Hospital Outcomes in Severe Acute Pancreatitis. *Pancreatology*. 2008;8: 265–270.
 118. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6(10), 1070-1076.
 119. Gerzof SG, Banks PA, Robbins AH, et al. Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography guided aspiration. *Gastroenterology*. 1987; 93: 1315-1320.
 120. Gloor B, Muller CA, Worm M et al. Pancreatic infection in severe pancreatitis: the role of fungus and multiresistant organisms. *Arch. Surg*. 2001; 136: 592–6.
 121. Gluszek S, Kozieł D. Prevalence and progression acute pancreatitis in the Świętokrzyskie Voivodeship population. *Pol Przegl Chir*. 2012; 84: 618-625.
 122. Goldacre MJ, Roberts SE. Hospital admission for acute pancreatitis in an English population, 1963-98: database study of incidence and mortality. *Br Med J*. 2004;328:1466–9.
 123. González-Gasch A; de Casasola GG, Martín RB et al. A simple prognostic score for risk assessment in patients with acute pancreatitis. *Eur J Intern Med*. 2009;20(3):43–8.
 124. Gonzalez HJ, Samir J, Sahay S, Samadi B, Davidson BR, Rahman SH. Splanchnic vein thrombosis in severe acute pancreatitis: a 2-year, single-institution experience. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011;26: 952–959.
 125. Goor H. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute Pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13 (2013): e1-e15.
 126. Goris RJ, te Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbere JS. Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg*. 1985; 120:1109–1115.
 127. Greer SE, Burchard KW. Acute Pancreatitis and Critical Illness. A Pancreatic Tale of Hypoperfusion and Inflammation. *Chest*. 2009;136(5):1413-1419.
 128. Grewe M, Tsiotos GG, de-Leon EL, Sarr MG. Fungal infection in acute necrotizing pancreatitis. *J. Am. Coll. Surg*. 1999; 188: 408–14.
 129. Grossi G, Smirne C, Burlone ME, Pinato DJ, Minisini R, Pirisi M. The Red Cell Distribution Width (RDW) is a Novel Powerful, Inexpensive Predictor of Survival for Patients who Present with Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2014;60(1): 254–255.
 130. Gudgeon AM, Heath DI, Hurley P, et al. Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Lancet*. 1990; 335(8680):4–8.
 131. Gullo L, Migliori M, Olah A, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas*. 2002;24:223-227.
 132. Gurusamy KS, Farouk M, Tweedie JH. UK guidelines for management of acute pancreatitis is it time to change? *Gut*. 2005;54:1344-1345.
 133. Halangk W, Lerch MM, Brandt-Nedelev B, et al. Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. *J Clin Invest*. 2000;106:773–781.
 134. Halonen KI, Leppaniemi AK, Lundin JE, Puolakkainen PA, Kempainen EA, Haapiainen RK. Predicting fatal outcome in the early phase of severe acute pancreatitis by using novel prognostic models. *Pancreatology*. 2003;3:309–315.
 135. Halonen KI, Pettila V, Leppaniemi AK, Kempainen EA, Puolakkainen PA, Haapiainen RK. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med*. 2002;30:1274–1279.
 136. Halvorsen F-A, Ritland S. Acute Pancreatitis in Buskerud County, Norway Incidence and Etiology. *Scand J Gastroenterology*. 1996;31(4):411–414.
 137. Harris FF. A case of diabetes mellitus quickly following mumps. *Boston Med Surg J*. 1899;140:465-469.
 138. Harvey MH, Cates MC, Reber HA. Possible mechanisms of acute pancreatitis induced by ethanol. *Am JSurg*. 1988;155(1), 49–56.
 139. He WH, Lu NH, Chen YX, et al. Analysis of severity of 932 patients with acute pancreatitis accordance with the revised Atlanta classification. *J gastroenterology hepatology*. 2013;28(3):679-680.
 140. Hegyi P, Rakonczay Z, Sari R, et al. L-arginine-induced experimental pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2004;10:2003–2009.
 141. Heinrich S, Schafer M, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann Surg*. 2006;243:154-168.

142. Hemnes AR, Diagnosing acute pancreatitis. *The American Journal of Medicine*. 2005; 118(2):109–110.
143. Herrera Gutiérrez ME, Sellar Pérez G, de La Rubia De Gracia C, Chaparro Sánchez MJ, Nacle López B. Acuterenal failure profile and prognostic value in severe acute pancreatitis. *Med Clin*. 2000;115:721–5.
144. Hofbauer B, Saluja AK, Lerch MM et al. Intra-acinar cell activation of trypsinogen during caerulein-induced pancreatitis in rats. *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1998;275(2):G352-G362.
145. Horvath K, Freeny P, Escallon J, Heagerty P, Comstock B, Glickerman DJ, et al. Safety and efficacy of video-assisted retroperitoneal debridement for infected pancreatic collections: a multicenter, prospective, single-arm phase 2 study. *Arch Surg*. 2010;145:817-25.
146. Howard JM, Jordan GL, eds. Classification of pancreatitis. In: *Surgical diseases of the pancreas*. Philadelphia, USA: Lippincott; 1960
147. Hu WJ, Wang AL. Clinical Analysis of the correlation of red blood cell volume distribution width (RDW) with coronary artery diseases. *Anhui Medical and Pharmaceutical Journal*. 2013; 3: 027.
148. Hubaczova M, Špičák J, Antoš F, Kasalický M, Kostka R, Visokai V. Acute pancreatitis - diagnosis and therapy at four Prague surgical clinics. *Česka a slovenska gastroenterologie a hepatologie*. 2001;55:167-172.
149. Hung YL, Jiun I L, Yi CL, Po CL, Shih CC, Gau JT. Acute renal failure in severe pancreatitis: A population based study. *Journal of Medical Sciences*. 2011;116:155–159.
150. Hwang TL, Chang KY, Ho YP. Contrast-enhanced dynamic computed tomography does not aggravate the clinical severity of patients with severe acute pancreatitis: reevaluation of the effect of intravenous contrast medium on the severity of acute pancreatitis. *Arch Surg*. 2000;135:287–290
151. Hynninen M, Valtonen M, Markkanen H, et al. Interleukin 1 receptor antagonist and E-selectin concentrations: a comparison in patients with severe acute pancreatitis and severe sepsis. *J Crit Care*. 1999; 14:63-68.
152. Ibars EP, Sánchez de Rojas EA, Quereda LA. Pancreatic Function after Acute Biliary Pancreatitis: Does It Change? *World J. Surg*. 2002;26: 479–486.
153. Iler CA, Uhl W, Printzen G et al. Role of procalcitonin and granulocyte colony stimulating factor in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *Gut*. 2000; 46:233-238.
154. Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC, et al. A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1978;65:337-341.
155. Imrie CW, McKay CJ. Incidence, mortality rate and underdiagnosis of acute pancreatitis. In: *Pancreatic Disease*; Springer London, 1999: 57-64.
156. Isenmann R, Rau B, Beger HG, et al. Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*. 1999; 86: 1020-1024.
157. Isenmann R, Schwarz M, Rau B, Trautmann M, Schober W, Beger HG. Characteristics of infection with *Candida* species in patients with necrotizing pancreatitis. *World J. Surg*. 2002; 26:372–6.
158. Iriuda Y, Takeda Y, Kitsunai H, et al. A Case of Steroid-Induced Diabetes Mellitus Associated with Diabetic Ketoacidosis, Painless Acute Pancreatitis, Abdominal Aortic Thrombosis, and Renal Infarction. *Journal of the Japan Diabetes Society*. 2010;53(9):686-690.
159. Isenmann R, Buechler M, Uhl W, et al. Pancreatic necrosis: an early finding in severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 1993;8:358–61.
160. Isenmann R, Rau B, Beger HG. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. *Pancreas*. 2001;22:274-278.
161. Isenmann R, Mayer J, Rau B. Hemodynamic pattern of acute pancreatitis. In: Beger HG, Warshaw AL, Buchler MW, et al. *The Pancreas*. Oxford, Great Britain: Blackwell Science; 1998: 399-403.
162. Jaakkola M, Nordback I. Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989. *Gut*. 1993; 34:1255–1260.
163. Janowitz HD. The variety of pancreatic disease. *Am J Dig. Di.s*. 1957; 2:41-2.
164. Joergensen M, Brusgaard K, Crüger DG, Gerdes A-M, Schaffalitzky de Muckadell OB. Incidence, Etiology and Prognosis of First-Time Acute Pancreatitis in Young Patients: A Population-Based Cohort Study. *Pancreatology*. 2010;10:453–461.
165. Johnson C, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. 2004;53(9):1340-1344.
166. Johnson CD. ABC of the upper gastrointestinal tract. Upper abdominal pain: gall bladder. *BMJ*. 2001; 323:1170-3.
167. Johnson R H, Doppman J. Duodenal reflux and the etiology of pancreatitis. *Surgery*. 1967;62(3),462–7.
168. Juneja D, Gopal PB, Ravula M. Scoring systems in acute pancreatitis: Which one to use in intensive care units? *Journal of critical care*. 2010; 25(2), 358-9.
169. Jung B, Carr J, Chanques G, Cisse M, Perrigault F, Savey A. [Épidémiologie, pronostic et complications infectieuses nosocomiales des pancréatites aiguës graves en réanimation : étude prospective multicentrique à partir de la base de données CClin Sud-Est]. Severe and acute pancreatitis admitted in intensive care: A prospective epidemiological multiple centre study using CClin network database. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2011; 30:105–112.
170. Juvonen PO, Tenhunen JJ, Heino AA, et al. Splanchnic tissue perfusion in acute experimental pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 1999; 34:308-314.
171. Kassell B, Kay J. Zymogens of proteolytic enzymes. *Science*. 1973; 180(90): 1022–7.
172. Keck T, Friebe V, Warshaw AL, et al. Pancreatic proteases in serum induce leukocyte-endothelial adhesion and pancreatic microcirculatory failure. *Pancreatology*. 2005;5:241–250.
173. Kes P, Vucicević Z, Ratković-Gusić I, Fotivec A. Acute renal failure complicating severe acute pancreatitis. *Ren Fail*. 1996;18(4):621-8.
174. Khan Z, Vlody J, Horovitz J, et al. Urinary trypsinogen activation peptide is more accurate than hematocrit in determining severity in patients with acute pancreatitis: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1973–1977.
175. Kim J, Kim K, Lee JH, et al. Red blood cell distribution width as an independent predictor of all-cause mortality in out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2012; 83(10): 1248-1252.
176. Kim JE, Hwang J, Lee SH, et al. The clinical outcome of elderly patients with acute pancreatitis is not different in

- spite of the different etiologies and severity. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;54:256-260.
177. Klar E, Rattner DW, Compton CC, et al. Adverse effect of therapeutic vasoconstrictors in experimental acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1991;214:168-174.
 178. Kolber W, Sporek M, Dumnicka P, et al. Acute pancreatitis and red cell distribution width (RDW)I at early phase of disease. *Przegl Lek.* 2013;70(11): 916-9.
 179. Kolber W, Sporek M, Dumnicka P, et al.[Acute pancreatitis and red cell distribution width (RDW) at early phase of disease].*Przegl Lekarski.*2013; 70(11):916-919.
 180. Kostka R, Teplan V, Slavkovsky L. 20 let s akutní pankreatidou - trendy v epidemiologii, etiologii, diagnostice a léčbě. *Hojeni ran.* 2010;4:24-25.
 181. Kruger B, Albrecht E, Lerch MM. The role of intracellular calcium signaling in premature protease activation and the onset of pancreatitis. *Am J Pathol.* 2000;157:43-50.
 182. Kylänpää L, Rakonczay Z, O'Reilly DA. The clinical course of acute pancreatitis and the inflammatory mediators that drive it. *International journal of inflammation.* 2012;2012.
 183. Kylänpää ML, Takala A, Kempainen E, et al. Cellular markers of systemic inflammation and immunosuppression in patients with organ failure due to severe acute pancreatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2001; 36(10):1100-1107.
 184. Kylanpaa-Back ML, Takala A, Kempainen EA, et al. Procalcitonin, soluble interleukin-2 receptor, and soluble E-selectin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Crit Care Med.* 2001;29:63-69.
 185. Lampel M, Kern H. Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue. *Virchows Arch.* 1977; 373: 97-117.
 186. Lankisch P, Burchard-Reckert S, Köhler H, et al. Etiology and age have only a limited influence on the course of acute pancreatitis. *Pancreas.* 1996;13:344-349.
 187. Lankisch PG, Schirren CA, Schmidt H, Schönfelder G, Creutzfeldt W. Etiology and Incidence of Acute Pancreatitis: A 20-Year Study in a Single Institution. *FRG Digestion.* 1989;44:20-25.
 188. Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, et al: Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg county. A study in a defined German population. *Pancreatology.* 2002;2:469-477.
 189. Lankisch PG, Droge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut.* 1995;37:565-567.
 190. Lankisch PG, Lowenfels AB, Maisonneuve P. What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas.* 2002;25:411-2.
 191. Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, et al. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol.* 2011; 96:2081-2085.
 192. Lankisch PG, Mahlke R, Graf D, et al. Painless acute pancreatitis mimicking pancreatic carcinoma. *Pancreas.* 1995; 10 (4):413-4.
 193. Lankisch PG, Schirren CA, Kunze, E. Undetected fatal acute pancreatitis: why is the disease so frequently overlooked? *Am J Gastroenterol.* 1991;86(3):322-6.
 194. Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB, et al. Pancreatic pseudocysts: Prognostic factors for their development and their spontaneous resolution in the setting of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2012;12:85-90.
 195. Larrosa A, Sánchez C, Villa A, Macías R, Martínez E. Increasing incidence of acute pancreatitis and recurrent pancreatitis as an emergent syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition.* 2006;43(4):31.
 196. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet.* 1989; 2:201-205.
 197. Lason A, Ohlsson K. Protease inhibitors in acute human pancreatitis. Correlation between biochemical changes and clinical course. *Scand J Gastroenterol.* 1984; 19(6):779-86.
 198. Le Mée J, Paye F, Sauvanet A, et al. Incidence and reversibility of organ failure in the course of sterile or infected necrotizing pancreatitis. *Arch Surg.* 2001;136:1386-1390.
 199. Lempinen M. *Trypsin related markers in the severity assessment of acute pancreatitis: A clinical study.* Helsinki, Finland: Helsinki University Central Hospital, Yliopistopaino; 2004.
 200. Lenhart DK, Balthazar EJ. MDCT of acute mild (nonnecrotizing pancreatitis): abdominal complications and fate of fluid collections. *Am J Roentgenol.* 2008;190:643-9.
 201. Lerch MM, Saluja AK, Rünzi M, Dawra R, Saluja M, Steer ML. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. *Gastroenterology.* 1993;104:853-861. 29
 202. Lerch MM. Classifying an unpredictable disease: the revised Atlanta classification of acute pancreatitis. *Gut.* 2013;62:2-3.
 203. Leser HG, Gross V, Scheibenbogen C, et al. Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute phase response and reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 1991;101:782-785.
 204. Leung PS, Ip SP. Pancreatic acinar cell: Its role in acute pancreatitis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* 38 (2006): 1024-1030.
 205. Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Borgström A. Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: Is there really an increase? *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2004; 2(9): 831-837.
 206. Lombardi B, Estes LW, Longnecker DS. Acute hemorrhagic pancreatitis (massive necrosis) with fat necrosis induced in mice by DL-ethionine fed with a choline-deficient diet. *Am J Pathol.* 1975;79(3): 465.
 207. Lopez MJ. The changing incidence of acute pancreatitis in children: A single-institution perspective. *J Pediatr.* 2002;140:622-4.
 208. Lytras D, Manes K, Triantopoulou C et al. Persistent early organ failure: defining the high-risk group of patients with severe acute pancreatitis? *Pancreas.* 2008;36:249-254.
 209. Malecka-Panas E, Gasiorowska A, Kropiwnicka A, Zlobinska A, Drzewoski J. Endocrine pancreatic function in patients after acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterology.* 2002;49(48):1707-1712.
 210. Mann DV, Hershman MJ, Hittinger R, Glazer G. Multicentre audit of death from acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1994;81:890-3.
 211. Mansfield C. Pathophysiology of Acute Pancreatitis: Potential Application from Experimental Models and Human Medicine to Dogs. *J Vet Intern Med.* 2012;26:875-887.

212. Mao EQ, Fei J, Peng YB, Huang J, Tang YQ, Zhang SD. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J*. 2010;123:1639-44.
213. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995;23(10):1638-1652.
214. Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, de Madaria E, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Obesity Is a Definitive Risk Factor of Severity and Mortality in Acute Pancreatitis: An Updated Meta-Analysis. *Pancreatol*. 2006;6:206-209.
215. McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg*. 1968;167:752-6.
216. McKay CJ, Evans S, Sinclair M, Carter CR, Imrie CW. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984-1995. *Brit J Surg*. 1999;86:1302-1305.
217. McKay CJ, Buter A. Natural History of Organ Failure in Acute Pancreatitis. *Pancreatol*. 2003;3(2):111-114.
218. McMahon, M. J., Playforth, M. J., and Pickford, I. R. A comparative study of methods for the prediction of severity of attacks of acute pancreatitis. *Br J Surg*, 67(1), 22-5, 1980.
219. McMenamin DA, Gates LK. A retrospective analysis of the effect of contrast-enhanced CT on the outcome of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:1384-1387.
220. Means TR. Free and Easy? Red Cell Distribution Width (RDW) and Prognosis in Cardiac Disease. *J Card Fail*. 2011; 17(4): 299-300.
221. Mei LC, Kook HK, Ho GK. Incidence, Risk Factors and Clinical Course of Pancreatic Fluid Collections in Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2014;59:1055-1062.
222. Mentula P, Kylänpää ML, Kempainen E, et al. Decreased HLA (human leucocyte antigen)-DR expression on peripheral blood monocytes predicts the development of organ failure in patients with acute pancreatitis. *Clinical Science*. 2003; 105(4): 409-417.
223. Mentula P, Kylänpää ML, Kempainen E, et al. Early prediction of organ failure by combined markers in patients with acute pancreatitis. *Br JSurg*. 2005; 92(1): 68-75.
224. Mirtallo JM, Forbes A, McClave SA, Jensen GL, Waitzberg DL, Davies AR. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36:284-91.
225. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2006;93:738-44.
226. Mole DJ, McClymont KL, Lau S, et al. Discrepancy between the extent of pancreatic necrosis and multiple organ failure score in severe acute pancreatitis. *World J Surg*. 2009;33(11):2427-32.
227. Mole DJ, Olabi B, Robinson V, Garden OJ, Parks RW. Incidence of individual organ dysfunction in fatal acute pancreatitis: analysis of 1024 death records. *HPB*. 2009; 11: 166-170.
228. Moraes JM, Felga GE, Chebli LA, et al. A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in a shorter length of hospitalization: results from a prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:517-22.
229. Morgagni GB. *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis libri quinque [Five Books on the Seats and Causes of Diseases as Discovered by the Anatomist]*. Venice, Italy: Typographia Remondiniana; 1761. 16
230. Morgan DE, Baron TH, Smith JK, Robbin ML, Kenney PJ. Pancreatic fluid collections prior to intervention: evaluation with MR imaging compared with CT and US. *Radiology*. 1997; 203:773-778.
231. Mortele KJ, Wiesner W, Intriere L, et al. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183:1261-1265.
232. Mouli VP, Sreenivas V, Garg PK. Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: a systematic review and metaanalysis. *Gastroenterology*. 2012; 144(2), 333-340.
233. Moynihan B. Acute pancreatitis. *Ann Surg*. 1925;81:132-142.
234. Nawa H, Mounzer R, Yadav D, et al. Revised Atlanta and determinant-based classification: application in a prospective cohort of acute pancreatitis patients. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(12): 1911-1917.
235. Neoptolemos JP, Kempainen EA, Mayer JM, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet*, 2000; 355(9219):1955-60.
236. Neoptolemos JP, Raraty M, Finch M, Sutton R. Acute pancreatitis: the substantial human and financial costs. *Gut*. 1998;42:886-91.
237. Newby LK, Shah SH, Sun JL, et al. *Red Cell Distribution Width (RDW) is a Strong Predictor of Outcome and is Weakly Associated With Clinical Variables in Patients at Risk for Cardiovascular Events*. In Circulation. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009(120)18:S1174.
238. Niederau C, Liddle RA, Ferrel LD, Grandell JH. Beneficial effects of cholecystokinin-receptor blockade and inhibition of proteolytic enzyme activity in experimental acute hemorrhagic pancreatitis in mice. Evidence for cholecystokinin as a major actor in the development of pancreatitis. *J Clin Invest*. 1986;78:1056-1063.
239. Norman J, Fink GW, Franz MG. Acute pancreatitis induces intrapancreatic tumor necrosis factor gene expression. *Arch Surg*. 1995;130:966-970.
240. Norman JG, Fink GW, Denham W, et al. Tissue-specific cytokine production during experimental acute pancreatitis: A probable mechanism for distant organ dysfunction. *Dig Dis Sci*. 1997;42:1783-1788.
241. Nydegger A, Heine RG, Ranuh R, Gegati-Levy R, Cramer J, Oliver MR. Changing incidence of acute pancreatitis: 10-year experience at the Royal Children's Hospital, Melbourne. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 22:1313-1316.
242. O'Sullivan JN, Nobrega FT, Morlock CG, Brown AL, Bartholomew LG. Acute and chronic pancreatitis in Rochester, Minnesota, 1940-1969. *Gastroenterology*. 1972; 62:373-379.
243. Ogawa M, Hirota M, Hayakawa T, et al. Development and Use of a New Staging System for Severe Acute Pancreatitis Based on a Nationwide Survey in Japan. *Pancreas*. 2002; 25(4):325-330.

244. Ohshio G, Saluja A, Steer ML. Effects of short-term pancreatic duct obstruction in rats. *Gastroenterology*. 1991; 100: 196-202.
245. Opie EL. The relation of cholelithiasis to disease of the pancreas and to fat necrosis. *Am J Med Sci*. 1901; 121:27-43.
246. Osadnik T, Strzelczyk J, Hawranek M. Red cell distribution width is associated with long-term prognosis in patients with stable coronary artery disease. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2013; 13:113.
247. Oskarsson V, Hammarqvist F, Segersvärd R et al. Validation of the harmless acute pancreatitis score in predicting nonsevere course of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2011; 11(5):464-468.
248. Osvaldt AB, Viero P, Borges da Costa MS, Wendt LR, Bersch VP, Rohde L. Evaluation of Ranson, Glasgow, APACHEII, and APACHE-O criteria to predict severity in acute biliary pancreatitis. *Int Surg*. 2001; 86:158-161.
249. Owyang C, Logsdon CD. New insights into neurohormonal regulation of pancreatic secretion. *Gastroenterology*. 2004; 127(3): 957-969.
250. Pannala R, Kidd M, Modlin IM. Acute Pancreatitis. A Historical Perspective. *Pancreas*. 2009; 38(4): 355-366.
251. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105:435-41.
252. Patt HH, Kramer SP, Woel G, Zeitung D, Seligman AM. Serum lipase determination in acute pancreatitis. Clinical appraisal of a new method. *Arch Surg*. 1966; 92(5):718-23.
253. Paxton JR, Payne JH. Acute pancreatitis: a statistical review of 307 established cases. *Surg Gynecol Obstet*. 1948; 86:69-75.
254. Pearce CB, Gunn SR, Ahmed A, Johnson CD (2006) Machine learning can improve prediction of severity in acute pancreatitis using admission values of APACHE II score and C-reactive protein. *Pancreatology*. 2006; 6:123-131.
255. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012; 367:124-34.
256. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury following acute pancreatitis: A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2013; 157(2):105-113.
257. Petrov MS, Chong V, Windsor JA. Infected pancreatic necrosis: Not necessarily a late event in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(27): 3173-3176.
258. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips AR, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010; 139(3):813-20.
259. Petrov MS, Van Santvoort HC, Besselink MG, van der Heijden GJ, Windsor JA, Gooszen HG. Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Surg*. 2008; 143:1111-7.
260. Petrov MS, Windsor JA. Classification of the Severity of Acute Pancreatitis: How Many Categories Make Sense? *Am J Gastroenterol*. 2010; 105:74-76.
261. Petrov MS. Revising the Atlanta Classification of Acute Pancreatitis: Festina Lente. *J Gastrointest Surg*. 2010; 14:1474-1475.
262. Piasecki M, Rydzewska G, Milewski J, et al. The results of severe acute pancreatitis treatment with continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic: a randomized controlled study. *Pancreas*. 2010; 39(6):863-867.
263. Polyzogopoulou E, Bikas CH, Danikas D, et al. Baseline Hypoxemia as a Prognostic Marker for Pulmonary Complications and Outcome in Patients with Acute Pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2004; 49(1): 150-154.
264. Portal A. *Cours d'Anatomie médicale ou Eléments de l'Anatomie de l'Homme [Course in Medical Anatomy or Elements of Human Anatomy]*. Vol V. Paris, France: Baudoine; 1803.
265. Pramod KG, Kaushal M, Girish KP, et al. Association of extent and infection of pancreatic necrosis with organ failure and death in acute necrotizing pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005; 3(2):159-166.
266. Prim IP, Prous JF, Borobia FG, Martí RJ, Felip JF, Mas EJ (2004). Early onset of organ failure is the best predictor of mortality in acute pancreatitis. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. 2006; 96(10):705-713.
267. Prochazka M, Gregar J, Zapletalova J, et al. Akutní pankreatitida - epidemiologická datave FN Olomouc. *Česka a slovenska gastroenterologie a hepatologie*. 2008; 62: 27.
268. Pubols MH, Bartelt DC, Greene L J. Trypsin inhibitor from human pancreas and pancreatic juice. *J Biol Chem*. 1974; 249(7): 2235-42.
269. Pupelis G. Renal failure in acute pancreatitis. Timing of dialysis and surgery. *Przegl Lek*. 2000; 57 (5):29-31.
270. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC (1974) Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1974; 139:69-81.
271. Ranson JH. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg*. 1979; 189:654-663.
272. Rau B, Pralle U, Mayer JM, Beger HG. Role of ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis. *Br J Surg* 1998; 85:179-184.
273. Rau B, Schilling MK, Beger HG. Laboratory markers of severe acute pancreatitis. *Dig Dis*. 2004; 22:247-257.
274. Rau B, Seifert T, Schoenberg MH, Brambs HJ, Beger HG. Contrast enhanced CT: does it accentuate severity of necrotizing pancreatitis in humans? *Pancreas*. 1995; 11:445.
275. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut*. 1997; 41:832-840.
276. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg*. 2007; 245:745-754.
277. Razavi D, Ljung R, Lu Y, et al. Reliability of acute pancreatitis diagnosis coding in a national patient register: A validation study in Sweden. *Pancreatology*. 2011; 11:525-532.

278. Remes-Troche JM, Duarte-Rojo A, Morales G, Robles-Díaz G. Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2005;11(44):7018-7023.
279. Richter A, Nebe T, Wendl K et al. HLA-DR expression in acute pancreatitis. *European Journal of Surgery*. 1999; 165(10): 947–951.
280. Riedel DJ, Gebo KA, Moore RD, Lukas GM. A Ten-Year Analysis of the Incidence and Risk Factors for Acute Pancreatitis Requiring Hospitalization in an Urban HIV Clinical Cohort. *AIDS Patient Care STDS*. 2008;22(2):113–121.
281. Ripollés T, María J, Martínez Estela L, López Inmaculada, Castelló Fructuoso, Delgado Contrast-enhanced ultrasound in the staging of acute pancreatitis. *Eur Radiol*. 2010; 20: 2518–2523
282. Robert SE, Williams JG, Meddings D, Goldacre MJ. Incidence and case fatality for acute pancreatitis in England: geographical variation, social deprivation, alcohol consumption and aetiology – a record linkage study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:931–941.
283. Roberts SE, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans PA. The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013; 38(5):539-548.
284. Rocha FG, Balakrishnan A, Ashley SW, Clancy TE. A historic perspective on the contributions of surgeons to the understanding of acute pancreatitis. *Am J Surg*. 2008; 196: 442–449.
285. Rodriguez JR, Razo AO, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Warshaw AL, et al. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: insights into indications and outcomes in 167 patients. *Ann Surg*. 2008;247:294-9.
286. Rokitsansky K. *Lehrbuch der pathologischen Anatomie [Textbook of Pathologic Anatomy]*. Vol 3, Vienna, Austria: Braumüller; 1842.
287. Roumen RM, Schers TJ, de Boer HH, Goris RJ. Scoring systems for predicting outcome in acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis. *Eur J Surg*. 1992; 158:167–171.
288. Rypens F, Deviere J, Zalcmán M, et al. Splenic parenchymal complications of pancreatitis: CT findings and natural history. *J Comput Assist Tomogr*. 1997; 21:89–93.
289. Sadowski DC, Todd JK, Sutherland LR. Biochemical models as early predictors of the etiology of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1993;38:637-643.
290. Sadr-Azodi O, Sanders DS, Murray JA, Ludvigsson JF. Patients with Celiac Disease Have an Increased Risk for Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(10):1136–114-3.
291. Sakorafas GH, Tsiotos GG, Sarr MG. Extrapancreatic necrotizing pancreatitis with viable pancreas: a previously under-appreciated entity. *J Am Coll Surg*. 1999;188:643–8.
292. Saluja A, Hofbauer B, Yamaguchi Y, Yamanaka K, Steer M. Induction of apoptosis reduces the severity of caerulein-induced pancreatitis in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;220:875-878.
293. Sandzén B, Rosenmüller M, Haapamäki MM, et al. First attack of acute pancreatitis in Sweden 1988-2003: incidence, aetiological classification, procedures and mortality -- a register study. *BMC Gastroenterol*. 2009; 9:1-10.
294. Sarles H, Adler G, Dani R, et al. The pancreatitis classification of Marseilles-Rome 1988. *Scand J Gastroenterology*. 1989; 24(6):641-642.
295. Sarles H. Proposal adopted unanimously by the participants of the symposium on pancreatitis at Marseille, 1963. *Bib/ Gastroenterol*. 1965;7:VII-VIII.
296. Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut*. 1984;25(7):756-759.
297. Schütte K, Malfertheiner P. Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Best Practice & Research*. 2008; 22(1): 75-90.
298. Senn N. Surgery of the pancreas as based upon experiments and clinical researches. *Trans Am Surg Assoc*. 1886;4:99–232.
299. Senol K, Saylam B, Kocaay F, et al. Red cell distribution width as a predictor of mortality in acute pancreatitis. *Am J Emerg Med*. 2013; 31(4): 687-9.
300. Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR, et al. The burden of gastrointestinal and liver diseases. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2128-2138.
301. Shen HN, Li Lu C, Yi Li C. Effect of Diabetes on Severity and Hospital Mortality in Patients With Acute Pancreatitis: A national population-based study. *Diabetes Care*. 2012;35:1061–1066, 2012.
302. Shen HN, Lu CL, Li CY. Epidemiology of first-attack acute pancreatitis in Taiwan from 2000 through 2009: a nationwide population-based study. *Pancreas*. 2012;41(5):696-702.
303. Simpson D. Nicolaes Tulp and the golden age of the Dutch Republic. *ANZ Journal of Surgery*. 2007;12(77):1095-1101.
304. Singer MV, Gyr K, Sarles H. Revised classification of pancreatitis. *Gastroenterology*. 1985;89:683-5.
305. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, et al. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2009; 104(4): 966-971.
306. Spanier B, Schreuder D, Dijkgraaf M, et al. Source validation of pancreatitis-related hospital discharge diagnoses notified to a national registry in the Netherlands. *Pancreatol*. 2008;8:498-503.
307. Spanier BW, Nio Y, van der Hulst RW, Tuynman HA, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Practice and yield of early CT scan in acute pancreatitis: a Dutch observational multicenter study. *Pancreatol*. 2010; 10:222-8.
308. Špičák J. *Akutní pankreatitida*. Praha, Czechia: Grada Publishing; 2005.
309. Steer ML, Meldolesi J, Figarella C. Pancreatitis. The role of lysosomes. *Dig Dis Sci*. 1984;29:934–938.
310. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 1994; 330(17):1198–210.
311. Stimac D, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnica I, et al. Epidemiology of acute pancreatitis in the north Adriatic region of Croatia during the last ten years. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013.
312. Sun JK, Mu XW, Li WQ, Tong ZH, Li J, Zheng SY. Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients. *World J Gastroenterol*. 2013;19:917-22.
313. Sun W, Watanabe Y, Wang ZQ. Expression and significance of ICAM-1 and its counter receptors LFA-1 and Mac-1 in experimental acute pancreatitis of rats. *World J Gastroenterol*. 2006;12(31): 5005-5009.

314. Symersky T, van Hoorn B, Masclee AA. The outcome of a long-term follow-up of pancreatic function after recovery from acute pancreatitis. *Jop*. 2006; 7(5): 447-53.
315. Takala J. Determinants of splanchnic blood flow. *Br J Anaest*. 1996;77:50-59.
316. Talukdar J, Bhattacharria A, Rao B, Sharma M, Reddy DN. Clinical utility of the Revised Atlanta Classification of Acute Pancreatitis in a prospective cohort: Have all loose ends been tied? *Pancreatol*. 2014.
317. Talukdar R, Vege SS, Chari ST et al. Moderately severe acute pancreatitis: a prospective validation study of this new subgroup of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2009;9:434.
318. Tao HQ, Zhang JX, Zou SC. Clinical characteristics and management of patients with early acute severe pancreatitis: experience from a medical center in China. *World J Gastroenterol*. 2004; 10: 919-921.
319. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. *Crit Care Med*. 1999;27:633-8.
320. Taylor SL, Morgan DL, Denson KD, Lane MM, Pennington LR. A comparison of the Ranson, Glasgow, and APACHE II scoring systems to a multiple organ system score in predicting patient outcome in pancreatitis. *Am JSurg*. 2005; 189:219-222.
321. Teich N, Aghdassi A, Fischer J, et al. Optimal timing of oral refeeding in mild acute pancreatitis: results of an open randomized multicenter trial. *Pancreas*. 2010;39:1088-92.
322. Tenner S, Fernandez-del Castillo C, Warshaw A, Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 1997; 21(2):105-10.
323. Tenner S, Sica G, Hughes M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology*. 1997; 113: 899-903.
324. Thandassery RB, Yadav TD, Dutta U, Appasani S, Singh K, Kochhar R. Prospective validation of 4-category classification of acute pancreatitis severity. *Pancreas*. 2013; 42(3): 392-396.
325. Tietz NW. *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 3. vydání, Philadelphia, PA, USA: WB Saunders Company, Philadelphia: 1995.
326. Tonsi AF, Bacchion M, Crippa S, Malleo G, Bassi C. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: The state of the art. *World J Gastroenterol*. 2009;15(24):2945-2959.
327. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(S1):15-39.
328. Tran DD, Cuesta MA. Evaluation of severity in patients with acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:604-608.
329. Trapnell JE, Duncan EHL. Patterns of incidence in acute pancreatitis. *Br Med J*. 1975; 11:179-183.
330. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 5.
331. Tsuchiya R, Fujisawa N. On the etymology of "pancreas". *Int J Pancreatol*. 1997;21(3):269-72.
332. Tulassay Z, Papp I, Koranyi I, et al. Hormonal and biochemical changes following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Acta Gastroenterol Belg*. 1981;44(5):38-543.
333. Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, et al. Serum interleukin-15 level is a useful predictor of the complications and mortality in severe acute pancreatitis. *Surgery*. 2007; 142: 319-326.
334. Uhl W, Buehler M, Malfertheiner P, Isenmann R, Martini M, Beger HG. Pancreatic necrosis develops within four days after the acute attack. *Gastroenterology*. 1991;100(5 pt 2): A302.
335. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut*. 2005;54 (3) : 1-9.
336. Van Baal MC, Van Santvoort HC, Bollen TL, Bakker OJ, Besselink MG, Gooszen HG. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*. 2011;98:18-27.
337. Van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed AU, Schrijver AM, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology*. 2011;141:1254-63.
338. Van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1491-502.
339. Van Santvoort HC, Bollen TL, Besselink MG, et al. Describing peripancreatic collections in severe acute pancreatitis using morphologic terms: An international interobserver agreement study. *Pancreatol*. 2008;8(6): 593-9.
340. Vege SS, Gardner TB, Chari ST et al. Outcomes of intra-abdominal fungal vs bacterial infections in severe acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol*. 2009; 104: 2065-70.
341. Vege SS, Gardner TB, Chari ST, et al. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: A case for revising the atlanta classification to include "moderately severe acute pancreatitis". *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):710-715.
342. Venneman NG, Buskens E, Besselink MG, et al. Small gallstones are associated with increased risk of acute acute pancreatitis: potential benefit of prophylactic cholecystectomy? *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2540-50.
343. Vidarsdottir H, Möller P, Vidarsdottir H, Thorarinsdottir H, Björnsson E. Acute pancreatitis: a prospective study on incidence, etiology, and outcome. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2013;25(9):1068-1075.
344. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;5(5).
345. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998;26:1793-1800.
346. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.

347. Vonlaufen A, Wilson JS, Apte MV. Molecular mechanisms of pancreatitis: current opinion. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:1339-1348.
348. Walzel P. Zur diagnose und therapie der akuten pankreasnekrose. *Beitr Klin Chir.* 1929;147:3-15.
349. Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(12): 1427-1430.
350. Werner J, Hartwig W, Uhl W, Müller C, Büchler MW. Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2003; 3(2), 115-127.
351. White, TT. *Pancreatitis.* Baltimore, USA: Williams and Wilkins, 1966:2 14.
352. Williams DA. The pancreas. In: Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, et al. *Strombeck's Small Animal Gastroenterology.* 3rd ed. Philadelphia, PA, USA: WB Saunders; 1996:381-410.
353. Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHEII, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg.* 1990; 77:1260-1264.
354. Wilson C, Imrie C W, Carter DC. Fatal acute pancreatitis. *Gut.* 1988;29(6):782-8.
355. Wilson C, Imrie CW . Changing patterns of incidence and mortality from acute pancreatitis in Scotland, 1961-1985. *Br J Surg.* 1990; 77:731-734.
356. Windsor JA, Hammodat H. Metabolic management of severe acute pancreatitis. *World J Surg.* 2000;24:644-672.
357. Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R. Systematic review and metaanalysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2010. 46(3), 261-270.
358. Woolsey G. VIII. the diagnosis and treatment of acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1903;38(5):726-735.
359. Wu BU, Johannes RS, Kurtz S. The Impact of Hospital-Acquired Infection on Outcome in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2008; 135(3): 816-820.
360. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut.* 2008; 57(12):1698-1703.
361. Wu BU. Prognosis in acute pancreatitis. *Can Med Assoc J.* 2011; 183(6): 673-7.
362. Yadav D, Lowenfels AB: Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreas.* 2006;33:323-330.
363. Zeynel AO, Ahmet U, Rmzi Y, et al. Is increased red cell distribution width (RDW) indicating the inflammation in Alzheimer's disease (AD)? *Arch Geront Geriatr.* 2013;56(1):50-54.
364. Zhang H, Neuhöfer P, Song L, et al. IL-6 trans-signaling promotes pancreatitis-associated lung injury and lethality. *Journal of Clinical Investigation .* 2013; 123(3): 1019.
365. Zhou MT, Chen CH, Chen BC, Zhang OY, Andersson R. Acute lung injury and ARDS in acute pancreatitis: Mechanisms and potential intervention. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(17): 2094-2099.
366. Zhu AJ, Shi JS, Sun XJ. Organ failure associated with severe acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology.* 2003;9(11):2570-2573.
367. Zuleta M G, Lobo XR, Regino WO, et al. Nueva escala simple y rápida para predecir la severidad de pancreatitis aguda. [A quick and simple set of indicators for predicting the severity of acute pancreatitis]. *Revista Colombiana de Gastroenterología.* 2010; 25(2): 118-127.

11. Seznam zkratek

95%IS	95% interval spolehlivosti
AP	akutní pankreatitida
APACHE II	the acute physiology and chronic health evaluation 2 skóre
ARDS	syndrom akutní dechové tísně (acute respiratory disstress syndrome)
AUC	plocha pod křivkou (area under curve)
BISAP	Bedside index for severity in acute pancreatitis
BMI	body mass index
CARS	syndrom kompenzační protizánětlivé odpovědi (compensatory antiinflammatory response syndrome)
CCK	cholecystokinin
CECT	kontrastní CT vyšetření (contrast enhanced computed tomography)
CRP	C-reaktivní protein
CT	počítačová tomografie (computer tomography)
CTSI	CT severity skóre
DIC	disseminovaná intravaskulární koagulace (disseminated intravascular coagulation)
ELISA	enzymová imunoesej(enzyme-linked immuno sorbent assay)
ERCP	endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie
FNA	aspirace tenkou jehlou (fine needle aspiration)
hs-CRP	vysoce reaktivní C-reaktivní protein (high reactivity C-reactive protein)
HU	Housfieldovy jednotky (Housfield´s units)
ICAM-1	mezibuněčná adhezivní molekula 1 (intercelular adhesion molecule 1)
MRI	magnetická rezonance (magnetic resonance imaging)
PCT	prokalcitonin
PSTI = SPINK 1	pancreatic secretory trypsin inhibitor = serine protease inhibitor 1
QoL	kvalita života (quality of life)
RDW	distribuční šíře erytrocytů (red cell distribution width)
ROC	receiver operating characteristic
SIRS	syndrom systémové zánětlivé odpovědi (systemic inflammatory response syndrom)
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment score
TAP	trypsinogen aktivační peptid (trypsinogen activation peptide)

12. Seznam tabulek

Tabulka 5.1	Rozdělení tíže AP podle Atlantské klasifikace (1992).....	67
Tabulka 5.2	Stupně tíže AP podle revidované atlantské klasifikace (2012).....	73
Tabulka 5.3	Na determinantech založená klasifikace - určení tíže AP.....	74
Tabulka 7.7.1	Základní charakteristiky souboru.....	87
Tabulka 7.1.2	Zastoupení etiologii v souboru.....	88
Tabulka 7.1.3	Terapie a podíl úmrtí dle terapie, etiologie a věku.....	90
Tabulka 7.1.4	Příčiny úmrtí u pacientů s AP.....	91
Tabulka 7.1.5	Terapie chirurgická verus konzervativní u středně těžké a těžké akutní pankreatitidy.....	92
Tabulka 7.1.6	Porovnání prognózy u pacientů s operací popř. jinou intervencí oproti pacientům s čistě konzervativní terapií.....	93
Tabulka 7.1.7	Prognóza a výstupy u pacientů s infikovanou nekrózou u středně těžké a těžké AP.....	94
Tabulka 7.1.8	Porovnání výsledků souboru pacientů dle původní i revidované Atlantské klasifikace.....	95
Tabulka 7.1.9	ROC pro WBC a RDW při hodnocení těžké AP(Atlanta 2012) a úmrtnosti.....	96
Tabulka 7.1.10	Recidivující AP v souboru.....	99
Tabulka 7.2.1	Základní charakteristika souboru.....	115
Tabulka 7.2.2	Zastoupení etiologií AP mezi muži a ženami v souboru.....	117
Tabulka 7.2.3	Zastoupení etiologii v souboru.....	118
Tabulka 7.2.4	Počet úmrtí a střední věk podle etiologických skupin.....	120
Tabulka 7.2.5	Úmrtí a tíže AP ve věkových skupinách.....	122
Tabulka 7.2.6	Provedení časně ERCP u biliární AP.....	123

13. Seznam grafů

Graf 7.1. 1-	Rozložení etiologií v souboru.....	89
Graf 7.1. 2	- ROC křivka počtu bílých krvinek při predikci těžké AP dle revidované atlantské klasifikace.....	97
Graf 7.1. 3	- ROC křivka RDW při predikci úmrtí.....	98
Graf 7.2. 1	- Zastoupení mužů a žen v souboru.....	116
Graf 7.2. 2	- Histogram věku hodnoceného souboru.....	116
Graf 7.2. 3	- Rozdíly v etiologii mezi muži a ženami.....	117
Graf 7.2. 4	- Zastoupení etiologii v souboru.....	118
Graf 7.2. 5	- Zastoupení pacientů různých etiologií podle věku.....	118
Graf 7.2. 6	- Histogram pro alkoholickou a biliární AP.....	119

<i>Graf 7.2. 7</i> - Podíl úmrtí podle věku pacientů.....	121
<i>Graf 7.2. 8</i> - Úmrtí ve věkových skupinách.....	122

14. Seznam příloh

Příl.1. Ransonova kritéria tíže AP.....	133
Příl.2. Glasgow (Imrie) skóre tíže AP.....	133
Příl.3. Bed side index AP (BISAP skóre).....	133
Příl.4. Modifikovaný Marshallův skórovací systém orgánového selhání.....	134
Příl.5. SOFA skóre.....	134
Příl.6. Balthazarova morfologická klasifikace akutní pankreatitidy.....	135
Příl.7. CT-severity index.....	135
Příl.8. Publikace k tématu disertační práce.....	136

15. Seznam odborných publikací autora

DÍTĚ P, TRNA J, NOVOTNÝ I, FLOREÁNOVÁ K, NECHUTOVÁ H, GERYK E.
Chronická pankreatitida v roce 2011. *Vnitřní lékařství*. 2011; 57(11): 891-896.

DÍTĚ P, TRNA J, FLOREÁNOVÁ K, GERYK E. Chronická pankreatitida. *Medicína pro praxi*. 2011; 8(11): 455-458.

DÍTĚ P, NOVOTNÝ I, JELŠÍKOVÁ M, FLOREÁNOVÁ K, TRNA J. Klasifikace akutní pankreatitidy. *Gastroenterologia pre prax*. 2012; 11(2):82-84.

FLOREANOVA K, DITE P, BOJKOVA M, KIANICKA B. Epidemiology of acute pancreatitis in the Czech Republic – the South Moravian region in 2009-2010. *Gastroenterologia Polska*. 2014; 21 (1): 10-16.

FLOREÁNOVÁ K, DÍTĚ P, KIANIČKA B, DOVRTĚLOVÁ L, PŘECECHTĚLOVÁ M. Akutní pankreatitida – Validizace nové klasifikace na souboru 159 nemocných a prognostické faktory. *Vnitřní lékařství*. 2014; - přijato k tisku.

Souhrn poznatků disertační práce:

Studie na 159 konsekutivních pacientech z terciárního centra validizovala revidovanou atlantskou klasifikaci z roku 2012. Na tomto souboru pacientů jsme odůvodnili účelnost zavedení tří nových kategorií tíže akutní pankreatitidy, jak je definuje revidovaná klasifikace, když jsme prokázali, že se jedná o tři rozdílné skupiny pacientů s dostatečně odlišnou mortalitou i morbiditou. Na stejném souboru pacientů jsme také potvrdili význam jednoduchých vyšetření - počtu leukocytů a RDW, měřených v první den hospitalizace v predikci tíže akutní pankreatitidy a rovněž letality. Domníváme se, že počet leukocytů i RDW v první den hospitalizace jsou vhodnými adepty k dalšímu testování jejich prognostické hodnoty u pacientů s akutní pankreatidou na větších prospektivních studiích.

Ve studiích s 261 pacienty s akutní pankreatidou z několika pracovišť Jihomoravského regionu jsme ustanovili incidenci akutní pankreatitidy, mortalitu, rozdělení etiologii a základní informace o terapii na tomto sledovaném území. Biliární akutní pankreatitida byla nalezena dominantní etiologii v našem souboru. Nalezli jsme statisticky významnou korelaci letality v souboru s narůstajícím věkem pacientů, tj. věk je významným rizikovým faktorem úmrtnosti u akutní pankreatitidy.

1. FLOREÁNOVÁ Katarína, DÍTĚ Petr, KIANIČKA Bohuslav, DOVRTĚLOVÁ Lenka, PŘECECHTĚLOVÁ Marie. Akutní pankreatitida – Validace nové klasifikace na souboru 159 nemocných a prognostické faktory. *Vnitřní lékařství*. 2014; - přijato do tisku.

2. FLOREANOVA Katarina, DITE Petr, BOJKOVA Martina, KIANICKA Bohuslav. Epidemiology of acute pancreatitis in the Czech Republic – the South Moravian region in 2009-2010. *Gastroenterologia Polska*. 2014; 21 (1): 10-16.

3. DÍTĚ Petr, NOVOTNÝ Ivo, JELŠÍKOVÁ Martina, FLOREÁNOVÁ Katarína, TRNA Jan. Klasifikace akutní pankreatitidy. *Gastroenterológia pre prax*. 2012; 11(2):82-84.

MUDr. Katarína Floreánová

prof.MUDr. Petr Dítě, DrSc.