

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

MEDICINOS AKADEMIJA

MEDICINOS FAKULTETAS

GASTROENTEROLOGIJOS KLINIKA

GINARĖ VITKUTĖ

**ENTERINĖS MITYBOS ĮTAKA INFEKČINĖMS  
KOMPLIKACIJOMS IR IŠEITIMS PACIENTAMS, SERGANTIEMS  
ŪMINIU PANKREATITU**

Medicinos vientisųjų studijų programos baigiamasis magistro darbas

Mokslinio darbo vadovė: Dr. Irma Kuliavienė

KAUNAS, 2020

# TURINYS

1. SANTRAUKA.....	3
2. SUMMARY.....	4
3. PADĖKA.....	5
4. INTERESŲ KONFLIKTAS.....	5
5. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS .....	5
6. SANTRUMPOS.....	6
7. SAŲOKOS.....	7
8. ĮVADAS .....	8
9. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI .....	9
10. LITERATŪROS APŽVALGA.....	10
10.1 Ūminis pankreatitas: patogenezė.....	10
10.2 Ūminis pankreatitas: vietinės ir sisteminės komplikacijos.....	11
10.3 Sunkaus ūminio pankreatito rizika: kriterijai ir vertinimo sistemos.....	15
10.4 Enterinė mityba - tiltas į geresnės ūminio pankreatito išėitis.....	20
11. TYRIMO METODIKA IR METODAI.....	22
11.1 Tyrimo organizavimas ir objektas.....	22
11.2 Tyrimo metodika.....	22
11.3 Statistinė duomenų analizė.....	24
12. REZULTATAI.....	25
12.1 Enterinė mityba.....	25
12.2 Ankstyva ir vėlyva enterinė mityba.....	30
12.3 Rezultatų aptarimas.....	33
13. IŠVADOS.....	35
14. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	36
15. LITERATŪROS SAŲAŠAS.....	37

# 1. SANTRAUKA

**Autorius:** Gintarė Vitkutė

**Darbo pavadinimas:** Enterinės mitybos įtaka infekcinėms komplikacijoms ir išėjimams pacientams, sergantiems ūminiu pankreatitu.

**Darbo tikslas:** įvertinti enterinės mitybos įtaką infekcinėms komplikacijoms ir jų išėjimams pacientams, sergantiems ūminiu pankreatitu, gydytiems LSMUL Kauno klinikose 2017 metais.

**Darbo uždaviniai:**

1. Nustatyti sunkaus ir vidutinio sunkumo ūminio pankreatito dažnį.
2. Nustatyti enterinės mitybos taikymo dažnį sunkaus ir vidutinio sunkumo ūminio pankreatito atvejais.
3. Įvertinti enterinės mitybos įtaką pacientų, sergančių sunkiu ir vidutinio sunkumo ūminiu pankreatitu, infekcinėms komplikacijoms bei išėjimams.
4. Įvertinti ankstyvos enterinės mitybos įtaką pacientų, sergančių sunkiu ir vidutinio sunkumo ūminiu pankreatitu, infekcinėms komplikacijoms bei išėjimams.

**Metodai ir tyrimo dalyviai:** Retrospektyvinis 2017 m. vidutinio sunkumo ir sunkiu ūminiu pankreatitu sirgusių ir LSMUL KK Gastroenterologijos ir Chirurgijos skyriuose gydytų pacientų tyrimas. Sudarytos 4 tiriamųjų grupės: I - maitinti enteriniu būdu, II – kitais būdais. III – ankstyva EM, IV – vėlyva EM.

**Tyrimo rezultatai:** 2017 metais buvo gydyti 158 ūminiu pankreatitu sergantys pacientai, 44,3% (n=70) sirgo lengvu, 35,4% (n=56) - vidutinio sunkumo ir 20,3% (n=32) – sunkiu ūminiu pankreatitu. Iš 71 atrinktojo, 47,9% (n=34) buvo taikyta enterinė mityba (EM), o 52,1% (n=37) tiriamųjų taikytas kitoks maitinimo būdas. 41,2% (n=14) pacientų iš I grupės ir 19,4% (n=6) iš II grupės įvyko infekcinės komplikacijos (p=0,020). I tiriamojoje grupėje pasveiko 70,6% (n=24) pacientų, o 29,4% (n=10) įvyko letalios išeitys, kai tuo tarpu II grupėje pasveiko 89,2% (n=33) ir 10,8% (n=4) - įvyko letalios išeitys (p=0,049). Iš gavusiųjų ankstyvą enterinį maitinimą grupės, infekcinės komplikacijos pasireiškė 25% (n=3) pacientams, o vėlyvą - 50% (n=11) (p=0,157). III grupėje pasveiko 91,7% (n=11) pacientų ir 8,3% (n=1) - įvyko letalios išeitys, o IV – atitinkamai 59,1% (n=13) ir 40,9% (n=9) pacientų (p=0,046).

**Išvados:**

1. Vidutinio sunkumo ŪP nustatytas trečdaliui sergančiųjų, o sunkus - apie penktadaliui.
2. Enterinė mityba taikyta beveik pusei sirgusiųjų vidutinio sunkumo ar sunkiu ŪP.
3. Statistiškai reikšmingai daugiau infekcinių komplikacijų ir letalių išeičių įvyko enteriniu būdu maitintiems pacientams, sirgusiems vidutinio sunkumo ar sunkiu ŪP.
4. Ankstyvą ir vėlyvą enterinį maitinimą gavusių pacientų grupėse infekcinių komplikacijų dažnis statistiškai patikimai nesiskyrė. Ankstyva enterine mityba maitintiems pacientams letalių išeičių įvyko statistiškai patikimai mažiau.

## 2. SUMMARY

**Author:** Gintarė Vitkutė

**Title:** The Influence of Enteral Nutrition on Infectious Complications and Outcomes in Patients with Acute Pancreatitis.

**Aim:** to evaluate the influence of enteral nutrition (EN) on infectious complications and outcomes in patients with acute pancreatitis (AP).

**Objectives:**

1. To determine the incidence of moderately severe and severe AP.
2. To determine the frequency of EN use for patients with moderately severe and severe AP.
3. To evaluate the influence of EN on infectious complication and outcomes in patients with moderately severe and severe AP.
4. To evaluate the influence of early EN on infectious complication and outcomes in patients with moderately severe and severe AP.

**Methods and participants:** A retrospective study on patients with AP hospitalized in the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics in 2017. 4 groups of participants: I – treated with EN, II – other methods, III – early EN, IV – delayed EN.

**Results:** There were 158 cases of AP: 44,3% (n=70) of mild, 35,4% (n=56) of moderately severe and 20,3% (n=32) of severe cases. Out of 71 participants 47,9% (n=34) were treated with EN and 52,1% (n=37) – with other nutritional methods. 41,2% (n=14) of the I<sup>st</sup> group and 19,4% (n=6) from the II<sup>nd</sup> group had infectious complications (p=0,020). 70,6% (n=24) of the I<sup>st</sup> group recovered and 29,4% (n=10) had lethal outcomes, while 89,2% (n=33) of the II<sup>nd</sup> group recovered and 10,8% (n=4) were declared dead (p=0,049). Infectious complications occurred in 25% (n=3) of the group treated with early EN and 50% (n=11) – of delayed EN group (p=0,157). In the III<sup>rd</sup> group 91,7% (n=11) recovered and 8,3% (n=1) had lethal outcome, while 59,1% (n=13) in the IV<sup>th</sup> group recovered and 40,9% (n=9) were declared dead (p=0,046).

**Conclusions:**

1. One third of all AP cases were moderately severe and one fifth - severe.
2. Almost half of all patients with moderately severe and severe AP were treated with enteral nutrition.
3. Statistically more infectious complications and lethal outcomes occurred in the group of patients with moderately severe and severe AP who were treated with enteral nutrition.
4. There was no statistical difference on incidence of infectious complications between early and delayed enteral nutrition groups. Early enteral nutrition group had statistically less lethal outcomes.

### **3. PADĖKA**

Nuoširdžiai dėkoju darbo vadovei dr. Irmui Kuliavienei už pagalbą interpretuojant tyrimo duomenis bei kryptingai siekiant tyrimo tikslo.

### **4. INTERESŲ KONFLIKTAS**

Autoriui interesų konflikto nebuvo.

### **5. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS**

Leidimą tyrimui atlikti išdavė LSMU Bioetikos centras 2019 m. rugsėjo 10 d. Leidimo nr.: BEC MF-05.

## 6. SANTRUMPOS

**AKIN** - *Acute Kidney Injury Network* (liet. Ūmaus Inkstų Pažeidimo Sistema)

**APACHE II** - *Acute Physiology and Chronic Health Examination* (liet. Ūminės fiziologijos ir lėtinės sveikatos įvertinimas)

**BISAP** - *Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis* (liet. Ūmaus pankreatito sunkumo įvertinimo skalė, neatsitraukiant nuo paciento)

**CRB** – C-reaktyvusis baltymas

**DBC** - *Determinant-based classification* (liet. Sprendžiamaisiais faktoriais paremta klasifikacija)

**DGGE** - denatūruojanti gradiento gelio elektroforezė (angl. *Denaturing – gradient gel electrophoresis*)

**DNR** – deoksiribonukleorūgštis

**EM** – enterinė mityba

**GKS** – Glazgo komų skalė

**GLU** – gliukozė

**KMI** - kūno masės indeksas

**MDBC** - *Modified Determinant-based classification* (liet. modifikuota sprendžiamaisiais faktoriais paremta klasifikacija)

**PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>** – parcialinio deguonies kiekio santykis su deguonies kiekiu įkvepiamame ore

**PCT** – prokalcitoninas

**pO<sub>2</sub>** - deguonies parcialinis (dalinis) slėgis

**RAC** - *Revised Atlanta classification* (liet. Koreguota Atlantos klasifikacija)

**r-DNR** – ribosominė deoksiribonukleorūgštis

**RDW** – eritrocitų apimties variacija

**SOFA** - *Sequential Organ Failure Assessment* (liet. Nuoseklus organų nepakankamumo vertinimo skalė)

**SUAS** – sisteminis uždegiminio atsako sindromas

**TG** – trigliceridai

**TNF** - naviko nekrozės faktorius

**ŪP** – ūminis pankreatitas

## 7. SAŲOKOS

**Enterinė mityba** – tai mitybinio mišinio tiekimas į virškinamąjį traktą nazojejuniniu ar nazogastriniu zonu.

**Nazogastrinis zondas** – plastikinis vamzdelis, skirtas enterinį maitinimą tiekti į skrandį.

**Nazojejuninis zondas** – plastikinis vamzdelis, skirtas enterinį maitinimą tiekti į tuščiąją žarną.

## 8. ĮVADAS

**Temos aktualumas.** Ūminis pankreatitas (ŪP) – tai staiga prasidėjęs kasos uždegimas, dėl kurio gali būti pažeidžiami ir kiti šalia ar atokiau esantys audiniai, organai bei sistemos. Žinant apie didelę vietinių (infekuota kasos nekrozė, peripankreatinių audinių bakterinė infekcija) ar sisteminių (šokas, ūminis dauginis organų nepakankamumas, mikrotrombozės, koagulopatijos, sepsis) komplikacijų riziką, sergantieji, kuriems prognozuojama sunki ūminio pankreatito eiga, jau pirmomis valandomis yra intensyviai gydomi stacionare ar intensyvios terapijos skyriuje.

Infekcinės komplikacijos sunkina ir ilgina ligos eigą, lemia komplikuotas bei letalias išėtis. Savalaikė infekcijos profilaktika - vienas iš efektyvių būdų nepageidaujamos būklės ar išėtis išvengti. Kontroliuojamų atsitiktinės imties tyrimų duomenimis, enterinės mitybos taikymas per 48 val. nuo stacionarizavimo efektyviai mažina vietinių ir sisteminių infekcijų, mirštamumo, daugybinio organų nepakankamumo riziką. Maitinant enteriniu būdu, įvairaus kaloringumo mitybinis mišinys tiekiamas nazogastriniu ar nazojejuniu zonu pulsinu ar nuolatinės infuzijos būdu, taip aplenkiant pažeistą virškinamojo trakto dalį, užtikrinant organizmo mitybą bei išsaugant tolimesnę žarnyno funkciją.

**Praktinė ir teorinė reikšmė.** LSMUL Kauno Klinikose beveik kas antram pacientui, sergančiam vidutinio sunkumo ar sunkiu ūminiu pankreatitu, yra tiekama enterinė mityba. Vis dėlto, maitinimas daugeliu atveju yra pradamas vėlai ir tai lemia didesnę infekcinių komplikacijų ir intervencijų dažnį bei mirštamumą. Dėl šių priežasčių yra svarbu nustatyti optimalias enterinės mitybos skyrimo rekomendacijas, kurios padėtų mažinti sergančiųjų ūminiu pankreatitu gydymo ligoninėje kaštus, lengvintų ligos eigą bei mažintų mirštamumą.

## 9. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

**Tyrimo tikslas:** įvertinti enterinės mitybos įtaką infekcinėms komplikacijoms ir jų išėjimams pacientams, sergantiems ūminiu pankreatitu, gydytiems LSMUL Kauno klinikų Gastroenterologijos ir Chirurgijos klinikose 2017 metais.

### **Tyrimo uždaviniai:**

1. Nustatyti sunkaus ir vidutinio sunkumo ūminio pankreatito dažnį.
2. Nustatyti enterinės mitybos taikymo dažnį sunkaus ir vidutinio sunkumo ūminio pankreatito atvejais.
3. Įvertinti enterinės mitybos įtaką pacientų, sergančių sunkiu ir vidutinio sunkumo ūminiu pankreatitu, infekcinėms komplikacijoms bei išėjimams.
4. Įvertinti ankstyvos enterinės mitybos įtaką pacientų, sergančių sunkiu ir vidutinio sunkumo ūminiu pankreatitu, infekcinėms komplikacijoms bei išėjimams.

# LITERATŪROS APŽVALGA

## 10.1 Ūminis pankreatitas: patogenezė

Ūminis pankreatitas (ŪP) – tai staiga prasidėjęs fermentinės kilmės kasos audinio uždegimas. Pagrindiniai etiologiniai veiksniai šios ligos patogenezėje yra piktnaudžiavimas alkoholiu vyrų tarpe bei tulžies pūslės ar latakų akmenligė moterų tarpe [2]. Vienas svarbiausių pankreatito patogenezės mechanizmų yra paremtas priešlaikine tripsinogeno aktyvacija: šiam prekursoriui virtus į tripsiną, užvedama virškinimo fermentų aktyvacija kasoje bei skatinamas vietinis kasos pažeidimas. Sistemine organizmo pažaida pankreatito atveju sukeliama acinusų ląstelėse aktyvavus branduolio faktorių kapa B (NFkB) - baltymų kompleksą, kontroliuojantį DNR transkripciją. Ši iniciacija sukelia stiprią uždegiminę reakciją, kuri yra atsakinga tiek už vietinę pažaidą, tiek už sistemine uždegiminę reakciją pankreatito atveju. Oksidacinis bei endoplazminio tinklo stresas, autofagija, lizosomų funkcijos sutrikimas, pH pokyčiai, tulžies latakų disfunkcija ir kitos reakcijos potencialiai sužadina ir palaiko uždegimą acinusų ląstelėse, kuris sukelia stiprų uždegiminį atsaką [3].

Patogenetiškai ūminis pankreatitas turi dvi viena kitą dengiančias fazes, kurių metu išauga mirštamumo rizika:

- ankstyvoji fazė – tęsiasi pirmąją-antrąją ligos savaitę. Kliniškai pasireiškia sisteminiu uždegiminiu atsako sindromu (SUAS) (1 lentelė), kuomet uždegimas kasos audinyje aktyvuoja citokinų kaskadas. Užsitęsęs SUAS, didėja rizika vystyti organų funkcijos nepakankamumui ir sunkiai ligos eigai.
- vėlyvoji fazė – gali tęstis nuo kelių savaičių iki mėnesių po ankstyvosios fazės ir pasireikšti persistuojančiais sistemineis uždegimo požymiais arba vietinių komplikacijų atsiradimu.

Vėlyvoji fazė būdinga tik vidutiniškai sunkiam arba sunkiam ūminiam pankreatitui.

Remiantis koreguota Atlantos (2012 m.) klasifikacija, pankreatitas gali būti dviejų tipų:

- intersticinis-edeminis – tai ūmus kasos parenchimos ir peripankreatinių audinių uždegimas, nesukeliantis nekrozės.
- nekrotizuojantis – kasos ar peripankreatinių audinių nekrozė, inicijuota kasos audinio uždegimo.

Nors didžioji dauguma pacientų serga pirmuoju tipu ir tik 5-10 proc. pacientų – nekrotizuojančiu [4], pastarasis yra didelis iššūkis su ūmiu pankreatitu susiduriantiems specialistams. Apie 45 proc. pacientų, sergančių nekrotizuojančiu ūmiu pankreatitu, vystosi organų funkcijos nepakankamumas, kuris lemia komplikuotą ligos eigą ir didesnę lovdienų skaičių intensyviosios terapijos skyriuje [5].

### 1 lentelė. Sisteminio uždegiminio atsako sindromo (SUAS) požymiai

(Turi būti  $\geq 2$  požymiai):

- Širdies susitraukimų dažnis  $> 90$  k./min.
- Šerdinė kūno temperatūra  $< 36^{\circ}\text{C}$  arba  $> 38^{\circ}\text{C}$
- Leukocitų skaičius kraujyje  $< 4 \times 10^9/\text{l}$  arba  $> 12 \times 10^9/\text{l}$
- Kvėpavimo dažnis  $> 20$  k./min. arba  $\text{PCO}_2 < 32$  mmHg

### 10.2. Ūminis pankreatitas: vietinės ir sisteminės komplikacijos

Ūminio pankreatito sunkumo įvertinimas yra svarbus pacientų rūšiavimui bei ligos išėjimo prognozuoti. Taip pat, remiantis skirtingų centrų duomenimis, vyrauja profesinis poreikis įvertinti nespecifinio gydymo efektyvumą skirtingų ligos sunkumo laipsnių atvejais, siekiant sudaryti veiksmingiausio gydymo gaires [6]. Įvairios ūminio pankreatito klinikinės eigos variacijos sukūrė terpę įsitvirtinti kelioms skirtingoms ligos sunkumo vertinimo klasifikacijoms. Dažniausiai praktikoje naudojamos šios:

1. Koreguota Atlantos (2012 m.) klasifikacija (angl. *Revised Atlanta classification (RAC)*) – apibrėžia vietinių ir sisteminių komplikacijų, organų funkcijos nepakankamumo sąvokas bei padeda suskirstyti ūminį pankreatitą į lengvą, vidutiniškai sunkų ir sunkų pagal vietinių ar/ir sisteminių komplikacijų, organų funkcijos nepakankamumo buvimą ar nebuvimą.
2. Sprendžiamaisiais faktoriais paremta klasifikacija (angl. *Determinant-based classification (DBC)*) – tikrais vietiniais (infekuota ar sterili kasos ar peripankreatinių audinių nekrozė) ir sisteminiais (per 48 val. praeinantis ar persistuojantis organų funkcijos nepakankamumas) sunkumą apibrėžiančiais faktoriais padeda suskirstyti ūminio pankreatito atvejus nuo lengvo iki kritinio.

Pagal koreguotą Atlantos (2012 m.) klasifikaciją ši ūmi uždegiminė kasos liga skirstoma į tris sunkumo laipsnius [4]:

- lengvas – nėra organų funkcijos nepakankamumo, vietinių ar sisteminių komplikacijų.
- vidutiniškai sunkus – yra organų funkcijos nepakankamumas, praeinantis per 48 val. ir/arba vietinės ar sisteminės komplikacijos be persistuojančio organų funkcijos nepakankamumo.
- sunkus – daugiau negu 48 val. besitęsiantis vieno ar kelių organų funkcijos nepakankamumas.

Prie vietinių komplikacijų priskiriama ūmus skysčio kaupimasis peripankreatiniuose audiniuose, kasos pseudocista, ūmi arba inkapsuliuota (*walled-off*) kasos nekrozė. Kitos vietinės komplikacijos yra stazė skrandyje, storosios žarnos nekrozė bei *v.lienalis* ar *v.portae* trombozė. Nors koreguotos Atlantos (2012 m.) klasifikacijos duomenimis inkapsuliuota nekrozė pasireiškia ne anksčiau kaip ketvirtąją ūminio

pankreatito savaitę, šaltiniuose minima, jog ankstyva (per pirmas tris savaites) kliniškai reikšminga inkapsuluota nekrozė gali pasireikšti net 43 proc. pacientų [7]. Dažniausiai nekrozė lokalizuojasi tiek kasos, tiek peripankreatiniuose audiniuose, rečiau – tik peripankreatiniuose audiniuose ir beveik niekada neišlieka vien kasos ribose. Vertinant kompiuterinės tomografijos tyrimo vaizdus yra tam tikri radiologiniai nekrozės požymiai, tačiau skysčio sankaupos pačioje kasoje gali būti traktuojamos kaip centrinė nekrozė. Šios sankaupos neretai klaidingai diagnozuojamos kaip kasos pseudocista, tačiau, kai nėra vietinio infekuotumo, tai neturi didelės įtakos gydymo taktikai ir išgyvenamumo prognozei [8].

Pankreatinės ar peripankreatinės skysčio sankaupos yra tinkama terpė daugintis mikroorganizmams. 2018-aisiais metais publikuotame Kinijos mokslininkų retrospektyviniame moksliniame tyrime buvo analizuojami mikrobiologiniai pasėliai po minimaliai invazyvios nekrozektomijos, atliktos pacientams 2009-2016 metų laikotarpiu. Dažniausios mikroorganizmų kultūros rūšys buvo *Enterococcus faecalis* (22,5 proc.), *Enterococcus faecium* (20 proc.) ir *Escherichia coli* (20 proc.). Tokie duomenys galimai pagrindžia hipotezę, jog vienas iš mikroorganizmų patekimo kelių į nekrozės zoną yra kylant virškinamuoju traktu, kuriame minėti mikroorganizmai yra pagrindinė flora [9]. Remiantis Sprendžiamaisiais faktoriais paremta klasifikacija, infekuota nekrozė ar skysčio sankaupa kasos ar peripankreatiniuose audiniuose yra sunkaus ir kritinio ūminio pankreatito požymis bei yra susiję su padidėjusia mirštamumo ir organų disfunkcijos rizika, todėl infekuotumą yra labai svarbu anksti diagnozuoti ir gydyti [13].

Koreguotoje Atlantos (2012 m.) klasifikacijoje sisteminės komplikacijos yra apibūdinamos kaip gretutinių lėtinių ligų (pvz.: išeminė širdies liga, lėtinė obstrukcinė plaučių liga) paūmėjimas. Nors šiame dokumente plačiau apie sisteminės komplikacijas nediskutuojama, verta atkreipti dėmesį ir į sisteminės infekcinės ūminio pankreatito komplikacijas – sepsį. Kritiškai sunkių ligų, tokių kaip ūminis pankreatitas, metu kinta mikrobiotos savybės – didėja mikroorganizmų virulentiškumas, mažėja jų įvairovė ir aktyvėja žarnyno mikrofloros judėjimas per laidžią žarnos sienelę į ekstraintestinalinius audinius bei kraujotaką, sukiantis mikroorganizmų dauginimąsi ir plitimą į organus bei organų sistemas [10]. Bakterijų translokacijos sukulto sepsio atveju iškyla tam tikri diagnostiniai sunkumai - pastebėta, jog mikroorganizmų kultūros aptikimas kraujyje, esant polimikrobiam augimui, yra mažai jautrus tyrimas. Pastaruoju metu molekulinė technologija, paremta 16S r-DNR genų seka, plėtra pagerino galimybes aptikti mikroorganizmus - denatūruojančios gradiento gelio elektroforezės būdu (angl. Denaturing – gradient gel electrophoresis, DGGE) ištyrus ūminiu pankreatitu sergančiųjų kraujo mėginius rasta polimikrobinės oportunistinės žarnyno floros DNR [11]. Šie naujos kartos molekuliniai tyrimai padėjo bakterijų translokacijos bei žarnos sienelės laidumo padidėjimo mechanizmams įsitvirtinti sepsio patogenezėje.

Remiantis koreguota Atlantos (2012 m.) klasifikacija, organų funkcijos nepakankamumas yra nustatomas pagal modifikuotą Marshall skalę (2 lentelė). Ja naudojantis vertinamos kvėpavimo,

kardiovaskulinės ir šalinimo sistemos funkcijos: įvertinus  $\geq 2$  balams bent vieną iš minėtų sistemų, patvirtinamas tos sistemos nepakankamumas.

**2 lentelė. Modifikuota Marshall skalė (A. Karpavičius, A. Šileikis ir kt. 2015)**

Organų sistema	Balai				
	0	1	2	3	4
Kvėpavimo (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	>400	301-400	201-300	101-200	≤101
Inkstų (kreatininas, μmol/l)	≤134	134-169	170-310	311-439	>439
Kardiovaskulinė (SKS, mmHg)	>90	< 90, geras atsakas į infuzoterapiją	<90, nėra atsako į infuzoterapiją	<90, pH<7,3	<90, pH <7,2

(SKS – sistolinis kraujo spaudimas, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> – parcialinio deguonies kiekio santykis su deguonies kiekiu įkvėpiamame ore)

Nors modifikuota Marshall skalė yra paprasta ir lengvai pritaikoma organų funkcijai vertinti ūminio pankreatito atveju, diskutuojama apie fiksuotai tiriamą serumo kreatinino vertę, sergant lėtinėmis inkstų ligomis. Pastebėta, jog pacientams, sergantiems lėtiniu inkstų nepakankamumu, gali būti klaidingai nustatoma sunkesnė ūminio pankreatito eiga negu iš tiesų yra. Siekiant išspręsti šią problemą, tyrinėjamas koreguotos Marshall skalės (angl. *Revised Marshall score*) pritaikymas, įtraukiant Ūmaus Inkstų Pažeidimo Sistemos (angl. *Acute Kidney Injury Network (AKIN)*) siūlomą dinamišką serumo kreatinino reikšmių vertinimą kaip šalinimo sistemos funkcijos atitikmenį (3 lentelė):

**3 lentelė. Inkstų funkcijos vertinimas pagal *Acute Kidney Injury Network (AKIN)***

(Yazan Abu Omar ir kt., 2019 m.)

Organų sistema	Balai				
	0	1	2	3	4
Inkstų (kreatininas, μmol/l)	Normali reikšmė arba <1,5 k. padidėjimas nuo pradinio taško	Absoliutus padidėjimas $\geq 26.4$ μmol/l arba $\geq 1.5$ –2 k. padidėjimas nuo pradinio taško	Padidėjimas > 2–3 k. nuo pradinio taško	Padidėjimas > 3 k. nuo pradinio taško arba $\geq 354$ μmol/l su ūmiu augimu $\geq 44$ μmol/l	-

Nustatyta, jog toks serumo kreatinino vertinimas padeda tiksliau negu statiškas rodiklio vertinimas diagnozuoti ūminį inkstų pažeidimą, klasifikuoti ūminį pankreatitą į sunkumo laipsnius bei prognozuoti mirštamumą [12].

2018 metais vykusiame pasauliniame skubiosios chirurgijos kongrese (angl. *World Congress of Emergency Surgery*), aptartas pankreatito sunkumo vertinimas pagal sprendžiamaisiais faktoriais paremtą klasifikaciją (angl. *Determinant-based classification (DBC)*). Remiantis ja, ūminis pankreatitas skirstomas į keturis laipsnius [13]:

- lengvas – nėra organų funkcijos nepakankamumo ir kasos ar peripankreatinių audinių nekrozės zonų.
- vidutinis - yra organų funkcijos nepakankamumas, praeinantis per 48 val. ir/arba neinfekuota kasos ar peripankreatinių audinių nekrozė.
- sunkus – persistuojantis (daugiau negu 48 val. besitęsiantis) organo ar organų funkcijos nepakankamumas arba infekuota kasos ar peripankreatinių audinių nekrozė.
- kritinis – persistuojantis (daugiau negu 48 val. besitęsiantis) organo ar organų funkcijos nepakankamumas ir infekuota kasos ar peripankreatinių audinių nekrozė.

Esminis skirtumas tarp koreguotos Atlantos (2012 m.) ir Sprendžiamaisiais faktoriais paremtos (*DBC*) klasifikacijų yra infekuotos nekrozės vertinimas. Koreguota Atlantos (2012 m.) klasifikacija nepriskiria infekuotos nekrozės prie sunkaus ūmaus pankreatito kriterijų, kai tuo tarpu *DBC* – priskiria [14]. Lyginant koreguotą Atlantos ir *DBC* klasifikacijas, pastebėta, jog *DBC* „sunkaus“ ūminio pankreatito kategorijoje priskirti du skirtingi ligos sunkumo pogrupiai, kurių intervencijų, sergamumo ir mirštamumo rodikliai tarpusavyje kardinaliai skyrėsi. Tai privertė susimąstyti apie *DBC* koregavimą – 2019 metais buvo sudaryta nauja modifikuota sprendžiamaisiais faktoriais paremta klasifikacija (angl. *modified determinant-based classification (MDBC)*). Iš šios klasifikacijos buvo pašalinta „lengva“ ūminio pankreatito klasė ir sunkus ūminis pankreatitas suskirstytas į keturias grupes:

- Pirmoji grupė – per 48 h praeinantis organų nepakankamumas ir/ar neinfekuota kasos ar peripankreatinių audinių nekrozė;
- Antroji grupė – infekuota kasos ar peripankreatinių audinių nekrozė be persistuojančio organų nepakankamumo;
- Trečioji grupė – persistuojantis organų nepakankamumas be infekuotos kasos ar peripankreatinių audinių nekrozės;
- Ketvirtoji grupė – persistuojantis organų nepakankamumas ir infekuota kasos ar peripankreatinių audinių nekrozė.

Klasifikacijos modifikavimo tikslas buvo patvirtinti ir pritaikyti *MDBC* tiek intensyvios terapijos skyriuje, tiek terapiniuose skyriuose ūmaus pankreatito atvejų tarpe bei įvertinti infekuotą kasos ar peripankreatinių audinių nekrozę kaip sunkumo vertinimo kriterijų. Pritaikius modifikuotą klasifikaciją, visos keturios grupės tarpusavyje statistiškai skyrėsi tiek mirštamumo, tiek stacionarizavimo į intensyviosios terapijos skyrių rodikliais. Antroji ir trečioji grupės tarpusavyje skyrėsi intervencijų ir

sergamumo rodikliais, šiais rezultatais įrodant, jog infekuota kasos ar peripankreatinių audinių nekrozė yra svarbi sunkaus ūminio pankreatito dedamoji [14].

### 10.3 Sunkaus ūminio pankreatito rizika: kriterijai ir vertinimo sistemos

Galutinis ligos sunkumo įvertinimas ir sunkaus ūminio pankreatito prognozavimas ankstyvos ligos fazės metu turi skirtingus vaidmenis. Ankstyva sunkios eigos ūminio pankreatito prognozė yra esminė priemonė intensyvios terapijos ar priežiūros poreikiui nustatyti. Siekiant kuo tiksliau prognozuoti sunkaus ūminio pankreatito riziką, yra nustatyti reikšmingi rizikos kriterijai bei vertinimo sistemos.

Remiantis įvairiais literatūros šaltiniais, vyrauja tam tikri klinikiniai bei laboratoriniai rizikos kriterijai – „pranašautojai“, kuriuos nustatčius, galima didelė sunkaus ūminio pankreatito rizika:

#### 1. Klinikiniai kriterijai:

- **vyresnis amžius** – nors skirtinguose šaltiniuose pacientų, sirgusių komplikuoju ir blogomis išėjimais pasibaigusių sunkiu ūminiu pankreatitu, amžius svyravo, vidutiniškai pacientai buvo nuo 55-erių iki 75-erių metų amžiaus [15].
- **alkoholinės kilmės ūminis pankreatitas** – alkoholis kaip etiologinis veiksnys yra susijęs su padidėjusia kasos nekrozės formavimosi rizika [16].
- **trumpas laiko intervalas tarp simptomų pradžios ir hospitalizacijos** – bent keliuose šaltiniuose yra teigiama, jog esant mažesniai negu 24 val. laikotarpiui nuo ūminiam pankreatitui būdingų simptomų pradžios iki hospitalizacijos, sunkėja ūminio pankreatito eiga [17].
- **nutukimas** – devyniolikos straipsnių metaanalizėje nustatyta, kad kūno masės indeksui (KMI) esant didesniai negu 25, didėja sunkaus ūminio pankreatito rizika, o KMI augant iki 30-ies – mirštamumo rizika [18].
- **organų funkcijos nepakankamumas** – persistuojantis organų funkcijos nepakankamumas yra plačiai priimtas kriterijus, prognozuojant sunkios pankreatito eigos, ilgą hospitalizacijos trukmės bei mirštamumo rizikas [15]. Svarstoma apie virškinamojo trakto funkcijos nepakankamumo svarbą – manoma, jog į modifikuotą Marshall skalę įtraukus virškinimo funkcijos vertinimą sunkaus ūminio pankreatito ir nepageidaujamų išiečių prognozavimas taptų žymiai tikslesnis [19].

#### 2. Laboratoriniai kriterijai:

- **C-reaktyvusis baltymas (CRB)** – tai yra paprastas, visose laboratorijose greitai atliekamas tyrimas, kuris vis dar yra laikomas „auksiniu standartu“ prognozuojant sunkų ūminį pankreatitą. Nustatyta, kad statistiškai patikima CRB prognostinė ribinė reikšmė yra

150 mg/ml po 48 val. nuo ligos pradžios – šio parametro koncentracijai augant, didėja ir sunkaus ūminio pankreatito rizika [20].

- **Prokalcitoninas (PCT)** – tai greičiau negu CRB uždegimo atveju sureaguojantis kraujo rodiklis. Nustatyta, kad PCT yra nepriklausomas prognostinis sunkios ligos eigos faktorius pagyvenusių žmonių, sergančių ūminiu pankreatitu, tarpe [21]. Taip pat, manoma, kad šis rodiklis gali padėti prognozuoti infekuotos kasos nekrozės riziką [22].
- **Eritrocitų apimties variacija (RDW)** – sergant sunkiu ar vidutiniškai sunkiu ūminiu pankreatitu RDW reikšmės statistiškai reikšmingai išauga, lyginant su sergančiųjų lengvu ūminiu pankreatitu. Taip pat šis laboratorinis rodiklis gali padėti prognozuoti gydymo intensyvios terapijos skyriuje poreikį - pacientų, kurių RDW reikšmės didesnės negu ribinė reikšmė (>13,55 proc.), hospitalizavimo į intensyvios terapijos skyrių rodikliai yra statistiškai reikšmingai didesni [23].
- **Trigliceridų (TG) kiekis kraujyje** – ūminiu pankreatitu sergantys pacientai, kurių kraujyje stebima hipertrigliceridemija ( $TG \geq 11.2$  mmol/l), yra labiau linkę į kasos pažeidimą, vietinių bei sisteminių komplikacijų vystymąsi [24].
- **Gliukozės (GLU) kiekis kraujyje** – nustatyta, kad hiperglikemija ( $GLU > 11,1$  mmol/l) lengvu ūminiu pankreatitu sergančio paciento kraujyje hospitalizacijos metu, yra nepriklausomas rizikos veiksnys sunkiam ūminiam pankreatitui vystytis [25].
- **Šlapalo azoto (urea) kiekis kraujyje** – esant didesnei negu 200 mg/l šlapalo koncentracijai kraujyje galima statistiškai reikšmingai prognozuoti didesnę mirštamumą ūminio pankreatito atveju [26].
- **Kiti serumo markeriai** (granulocitų elastazė, naviko nekrozės faktorius (TNF), interleukinas 6,  $\alpha_1$ -antitripsinas, tripsinogenas, kasos ribonukleazė, tripsinogeną aktyvuojantis peptidas, karboksipeptidazę B aktyvuojantis peptidas, žmogaus kasai specifinis baltymas/prokarboksipeptidazę B (hPASP/PCPB), serumo amiloidas) – manoma, jog šie rodikliai taip pat gali turėti savo vaidmenį sunkaus ūminio pankreatito rizikos prognozavime. Šiems parametrams nustatyti reikia sudėtingos aparatūros, tyrimai brangiai kainuoja ir kol kas yra atliekami tik eksperimentinėse arba nedidelės imties klinikinėse studijose [27].

Vertinant pavienius rizikos faktorius, prognostinis tikslumas gali būti diskutuotinas, tad apjungus keletą klinikinių ir laboratorinių faktorių į bendras vertinimo sistemas, rezultatas priartėja prie siekiamybės. Pagrindinės klinikinėje praktikoje naudojamos rizikos vertinimo sistemos yra šios:

- **Ranson's kriterijai** – viena anksčiausiai sudarytų sistemų sunkaus ūminio pankreatito ir mirštamumo rizikai vertinti. Šioje sistemoje yra vienuolika kriterijų, iš kurių penki yra

vertinami hospitalizavimo metu, o likę šeši – per 48 val. nuo stacionarizavimo (4 lentelė). Jei nustatoma iki trijų kriterijų, ūmus pankreatitas vertinamas kaip lengvas. Esant daugiau negu trims kriterijams - mirštamumo rizika auga. Tai, jog ūmaus pankreatito sunkumas negali būti įvertintas nepraėjus beveik dviems paroms, yra pagrindinis šios sistemos trūkumas [28].

**4 lentelė. Ranson's kriterijai (*Ranson, Rifkind, Roses ir kt. 1974*)**

0 val.	
Amžius (m.)	> 55
Leukocitų skaičius kraujyje ( $\times 10^9/l$ )	>16
Gliukozės kiekis kraujyje (mmol/l)	>11
Laktatdehidrogenazė (LDH) (U/l)	>350
Aspartataminotransferazė (AST) (U/l)	>250
48 val.	
Hematokritas (Hct)	sumažėjimas $\geq 10$ proc.
Šlapalo (urea) kiekis kraujyje	padidėjimas $\geq 1,8$ mmol/l po i/v skysčių terapijos
Kalcio (Ca) kiekis kraujo serume (mmol/l)	<2
pO <sub>2</sub> (mmHg)	<60
Bazių deficitas (mEq/L)	>4
Skysčių balansas (l/d)	>6

- APACHE II skalė (angl. *Acute Physiology and Chronic Health Examination*)** – tai yra viena tiksliausių sistemų, padedančių prognozuoti kritinės būklės pacientų mirštamumą intensyvios terapijos skyriuje [29]. Šioje skalėje yra vertinami 12 rodiklių: parcialinis deguonies slėgis (PaO<sub>2</sub>), šerdinė temperatūra tiesiojoje žarnoje, vidurinis arterinis kraujo spaudimas, arterinio kraujo pH, širdies susitraukimų dažnis, kvėpavimo dažnis, natrio koncentracija kraujo serume, kalio koncentracija kraujo serume, serumo kreatinino koncentracija, hematokritas, leukocitų skaičius bendrame kraujo tyrime, Glazgo komų skalė. Galima skirti ir papildomų rizikos taškų, remiantis paciento amžiumi arba gretutine lėtine liga. APACHE II skalė turi gerą neigiamą nuspėjamąją vertę ir vidutiniškai gerą teigiamą nuspėjamąją vertę, vertinant sunkaus ūminio pankreatito riziką. [15]

- **Sisteminio uždegiminio atsako sindromo skalė (angl. *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) score*)** – tai nesudėtinga, pigi ir lengvai prieinama priemonė nepageidaujamų išeičių rizikai vertinti (1 lentelė). Remiantis šaltiniais, ūminiu pankreatitu sergantiesiems nustatčius SIRS pirmąją hospitalizacijos dieną, sunkios ligos eigos rizika yra didesnė, negu SIRS nenustatčius. Taip pat, rizika išauga didėjant SIRS skalės balų skaičiui (3 - 4 balai) [30].
- **Nuoseklus organų nepakankamumo vertinimo skalė (angl. *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*)** – ši sistema, kaip ir APACHE II skalė, yra skirta įvertinti intensyvios terapijos skyriuje gydomų pacientų mirštamumo riziką (5 lentelė). SOFA yra naudojama pirmų 48 val. laikotarpiu, tačiau žinant, kad organų funkcijos nepakankamumas nėra statiškas įvykis ir gali palaipsniui kisti, įvairiuose moksliniuose tyrimuose pradėtas taikyti pakartotinis rizikos vertinimas. Nustatyta, kad septintoji hospitalizacijos diena yra optimaliausias laikas pakartotiniam vertinimui pagal SOFA skalę vėlyvojo mirštamumo rizikai vertinti sunkaus ūminio pankreatito atveju. Nors tiek APACHE II, tiek SOFA skalės yra pakankamai jautrios prognozuojant mirštamumą, sergant sunkiu ūminiu pankreatitu, SOFA yra lengviau pritaikoma intensyvios terapijos skyriuje gydomiems pacientams [31].

**5 lentelė. *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)* skalė (J.L.Vincent, R.Moreno, J.Takala ir kt., 1996 m.)**

	0	1	2	3	4
<b>Kvėpavimo sistema</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg	>400	≤400	≤300	≤200+ventiliacija	≤100+ventiliacija
<b>Krešėjimo sistema</b> PLT x 10 <sup>3</sup> /μl	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
<b>Kepenys</b> Bilirubinas, μmol/l	<21	21-33	34-101	102-204	>205
<b>Širdies ir kraujagyslių sistema</b> Hipotenzija	Nėra	VAS <70 mmHg	Dop ≤5 ar Dob (bet kokia doze)	Dop >5, epi ≤0,1 ar norepi ≤0,1	Dop >15, epi >0,1 ar norepi >0,1
<b>CNS</b> Glazgo komų skalė (GKS)	15	13-14	10-12	6-9	<6

<b>Inkstai Kreatininas, μmol/l arba šlapimo kiekis, ml/d</b>	<106	106-168	169-301	302-433 ar <500	>434 ar <200
--	------	---------	---------	-----------------	--------------

Dop – dopaminas

Dob – dobutaminas

Epi – epinefrinas

Norepi – norepinefrinas

VAS – vidurinis arterinis spaudimas

- **BISAP skalė (angl. *Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis*)** – 2008 m. sukurta lengvai ir anksti (per pirmas 24 val.) pritaikoma skalė, skirta prognozuoti mirštamumui hospitalizacijos metu. BISAP yra aukšto specifiškumo, tačiau žemo jautrumo, prognozuojant sunkaus ūminio pankreatito riziką [32]. BISAP skalę sudaro 5 kriterijai, įvertinami po vieną balą:
  - Šlapalo (urea) kiekis kraujyje > 8,9 mmol/l
  - Nenormali psichinė būklė su Glazgo komų skalės (GKS) įverčiu <15 balų
  - Amžius > 60 metų
  - Skystis pleuros ertmėje
  - ≥ 2 sisteminio uždegiminio atsako sindromo kriterijai

Suskaičiavus nuo 0 iki 2 balų, prognozuojamas mažas (< 2 proc.) mirštamumas. Nuo 3 iki 5 balų suma gali padėti prognozuoti aukštesnę negu 15 proc. mirštamumą [33].

Nors sunkaus ūminio pankreatito prognozavime „auksinio standarto“ nėra, BISAP skalė yra viena tiksliausių ir lengviausiai kasdieninėje praktikoje pritaikomų sunkaus ūminio pankreatito, organų funkcijos nepakankamumo bei mirštamumo rizikos vertinimo sistemų [13]. Svarstoma, jog kombinuojant vertinimo sistemas bei tam tikrus rizikos kriterijus, kurie neįtraukti į skalę, sunkaus ūminio pankreatito rizikos prognozavimo tikslumas išauga. Nustatyta, jog naudojantis BISAP skale bei kartu vertinant eritrocitų apimties variaciją (RDW) galima dar tiksliau prognozuoti sunkaus ūminio pankreatito atvejus, o RDW panaudojant kartu su SOFA skale – mirštamumą, sergant ūminiu pankreatitu [34].

#### 10.4 Enterinė mityba – tiltas į geresnes ūminio pankreatito išėtis

Enterinis maitinimas kaip pagalbinė priemonė sunkios eigos ūmaus kasos audinio uždegimo suvaldymui yra naudojamas jau beveik du dešimtmečius. Šį laikotarpį buvo nuolat diskutuojama, ar enterinė mityba yra pranašesnė už parenterinę bei kaip anksti ir koku būdu – nazojejuniniu ar nazogastriniu - pradėti mitybinio mišinio tiekimą į virškinamąjį traktą.

Žinant, kad mikrobiotos virulentiškumo ir įvairovės pokyčių, mikroorganizmų translokacijos bei žarnos sienelės laidumo padidėjimo mechanizmai dalyvauja sunkaus ūminio pankreatito ir jo vietinių bei sisteminių komplikacijų patogenezėje, vienas pagrindinių tikslų, gydant šią uždegiminę ligą, yra palaikyti kuo optimalesnę virškinamojo trakto funkciją. Remiantis šaltiniais, nustatyta, jog enterinis maitinimas geriau nei parenterinis palaiko virškinamojo trakto gleivinės funkciją bei struktūrą [35]. Taip pat, užtikrinant enterinę maitinimą pacientams, sergantiems sunkiu ūminiu pankreatitu, mirštamumo rizika būna statistiškai reikšmingai mažesnė negu maitinant parenteriniu būdu. Vis dėlto, remiantis naujausiomis gairėmis, nepavykus pasiekti tikslingo kalorijų ar baltymų įsisavinimo enterinės mitybos pagalba, kaip papildoma priemonė turėtų būti apsvarstomas dalinio parenterinio maitinimo įvedimas [13].

Žarnyno gleivinės barjeras ūminio pankreatito metu yra pažeidžiamas ankstyvosios fazės metu – per pirmas 72 valandas [36]. Anksti prasidedanti bakterijų translokacija per žarnos sienelę gali sunkinti sisteminių uždegiminio atsako sindromą (SUAS) ir didinti riziką organų funkcijos nepakankamumui vystytis. Kadangi enterinis maitinimas geriausiai fiziologiškai palaiko virškinamojo trakto funkciją, atrodo, reikšminga kuo anksčiau užtikrinti šį maitinimo būdą. Atlikus mokslinių tyrimų, kurių metu enterinis maitinimas pradėtas per 48 val. nuo stacionarizavimo, metaanalizę, nustatyta, kad tai mažina dauginio organų funkcijos nepakankamumo, vietinių infekcinių komplikacijų bei mirštamumo riziką [37]. Taip pat neatmetamas ankstyvos enterinės mitybos teigiamas poveikis imuninei funkcijai - vienos studijos metu pastebėta, kad tokiu metodu būtų galima reguliuoti perteklinį imuninį atsaką, vykstantį ankstyvos sunkaus ūminio pankreatito fazės metu, nesukeliant imunosupresijos [38].

Enterinis maitinimas gali būti tiekiamas nazogastriniu arba nazojejuniniu zonu. Nors šių zonų įvedimas per nosiaryklę atrodo vienodas, skiriasi procedūrų taktika bei virškinamojo trakto vieta, į kurią siekiama tiekti mišinį. Nazogastriniu zonu galima be pagalbinių priemonių ar personalo anksti užtikrinti maistinių medžiagų patekimą į skrandį. Tuo tarpu, nazojejuninio zono pozicionavimas tuščiojoje žarnoje yra sudėtingesnė procedūra, reikalaujanti gydytojo endoskopuotojo ar radiologo įgūdžių, todėl organizacinių nesklaidumų dėka enterinės mitybos užtikrinimas gali vėluoti [39]. Ilgai buvo svarstoma, kad nazogastrinis maitinimas turi trūkumų dėl kasos sekrecijos stimuliavimo bei sutrikusio skrandžio išsistūtinimo, tačiau naujausi tyrimai paneigia nazojejuninio

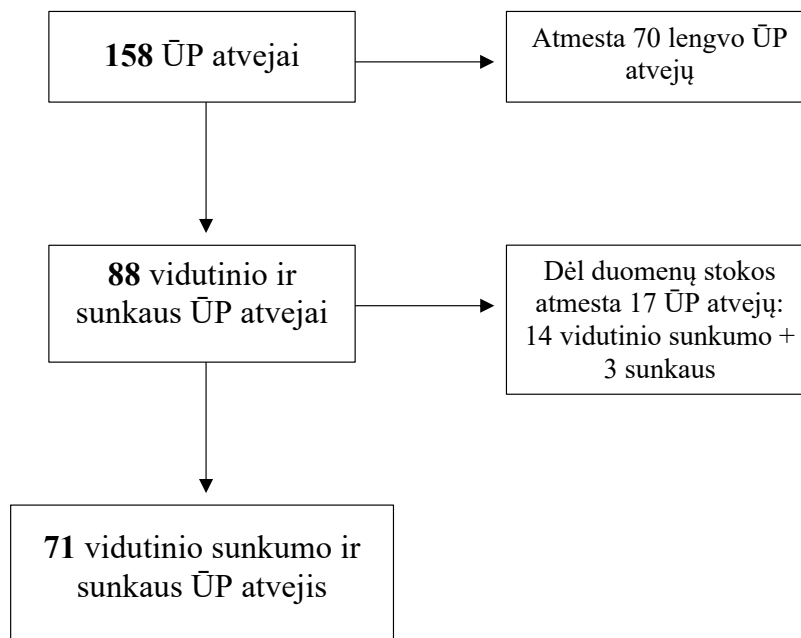
maitinimo pranašumus [40]. Vadovaujantis gairėmis, tiek nazogastriniu, tiek nazojejuniniu zonu mitybinis mišinys yra tiekiamas vienodai saugiai [13].

Įvertinus nepaneigiamą enterinės mitybos pranašumą, nuolat kuriami ir diegiami įvairūs klinikiniai metodai, siekiant geriausių sunkios eigos ūminio pankreatito gydymo rezultatų: enterinis maitinimas papildytas imunologiniu mitybiniu mišiniu (angl. *immunonutrition*), iškeltas papildomo probiotikų vartojimo klausimas. Eksperimentinėse studijose, kurių metu buvo tiekiamas enterinis mitybinis mišinys, praturtintas imunologiškai aktyviomis medžiagomis (gliutaminu, argininu, omega-3 riebalų rūgštimis), gauti rezultatai, jog tokiu metodu galima sušvelninti sunkią ūmaus pankreatito eigą [39]. Tačiau imunologinio mitybinio mišinio naudą nagrinėjančioje metaanalizėje gauti prieštaringi rezultatai: glutamato, arginino ar omega-3 riebalų rūgščių vartojimas nedaro statistiškai reikšmingos įtakos infekcinių komplikacijų ar mirštamumo rodikliams. Tuo tarpu, tam tikrų probiotikų vartojimas, sergant sunkiu ūminiu pankreatitu, gali didinti infekcijų riziką dėl padidėjusio žarnos sienelės pralaidumo, todėl probiotikai kartu su enteriniu mitybiniu mišiniu neturėtų būti skiriami [41].

# 11. TYRIMO METODIKA

## 11.1 Tyrimo organizavimas ir objektas

Gavus LSMU Bioetikos centro leidimą, tyrimas buvo atliekamas retrospektyviai analizuojant ligos istorijų duomenis, naudojantis Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno Klinikų (LSMU KK) Ligoninės informacinė sistema (LIS). Analizuoti 2017 m. sausio mėn. – gruodžio mėn. LSMU KK Gastroenterologijos ir Chirurgijos skyriuose stacionarizuotų pacientų, kurių pagrindinė diagnozė buvo ūminis pankreatitas, ligos istorijų duomenys. Į tyrimą buvo įtraukti asmenys nuo 18 m. amžiaus, sergantys vidutiniškai sunkiu ar sunkiu ūminiu pankreatitu. Iš 88 sunkiu ir vidutiniškai sunkiu pankreatitu sirgusių pacientų atrinktas 71 pacientas (1 pav.).



1 pav. Tiriamųjų atranka

## 11.2 Tyrimo metodika

Nagrinėjant pacientų, sirgusių ūminiu pankreatitu, ligos istorijas buvo atrinkti šie duomenys: lytis, amžius, kreatinino koncentracija kraujo serume, parcialinio deguonies slėgio ir deguonies kiekio įkvėptame ore santykis ( $PaO_2/FiO_2$ ), sistolinis AKS atvykimo į ligoninę momentu, hospitalizacijos metu taikytas maitinimo būdas (enterinė ar parenterinė mityba, dieta, badas) ir jo pradžia, infekcinės ir neinfekcinės komplikacijos bei išeitys. Kasos nekrozės dydžiui ir vietinėms komplikacijoms nustatyti buvo vertinti viršutinio pilvo aukšto echoskopijos (VPAE) ir pilvo kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimų rezultatai, suskaičiuoti Balthazar indeksai. ŪP sunkumo laipsnis buvo

nustatomas remiantis Sprendžiamaisiais faktoriais paremta klasifikacija (angl. *Determinant-based classification (DBC)*) [13]:

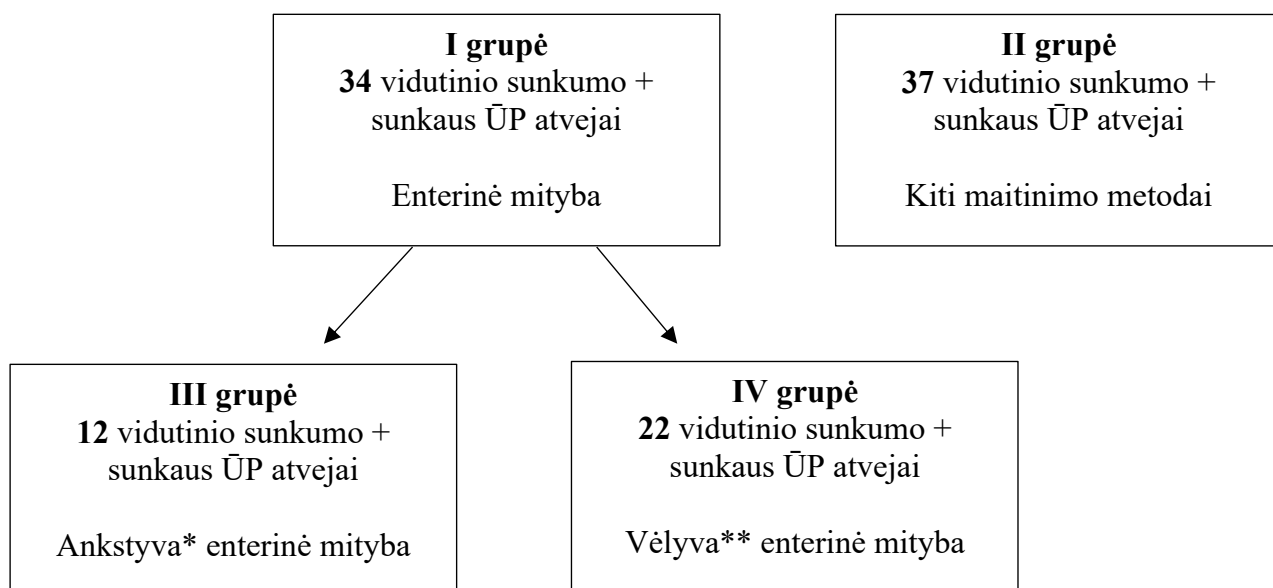
1. lengvas – nėra organų funkcijos nepakankamumo ir kasos ar peripankreatinių audinių nekrozės zonų.
2. vidutinis – yra organų funkcijos nepakankamumas, praeinantis per 48 val. ir/arba neinfekuota kasos ar peripankreatinių audinių nekrozė.
3. sunkus – persistuojantis (daugiau negu 48 val. besitęsiantis) organo ar organų funkcijos nepakankamumas arba infekuota kasos ar peripankreatinių audinių nekrozė.
4. kritinis – persistuojantis (daugiau negu 48 val. besitęsiantis) organo ar organų funkcijos nepakankamumas ir infekuota kasos ar peripankreatinių audinių nekrozė.

Prie vietinių komplikacijų priskirtas ūmus skysčio kaupimasis peripankreatiniuose audiniuose, kasos pseudocista, ūmi kasos nekrozė, inkapsuluota (*walled-off*) kasos nekrozė. Stazė skrandyje, storosios žarnos nekrozė bei *v.lienalis* ar *v.portae* trombozė priskirtos prie kitų vietinių komplikacijų [4]. Sisteminėmis komplikacijomis laikytas lėtinių gretutinių ligų paūmėjimas. Organų nepakankamumui vertinti naudota modifikuota *Marshall* skalė: surinkus du ir daugiau vienos organų sistemos balų, buvo nustatomas organo nepakankamumas (2 lentelė). Pacientai buvo suskirstyti į grupes pagal maitinimo būdą (2 pav.).

**2 lentelė. Modifikuota Marshall skalė (A. Karpavičius, A. Šileikis ir kt. 2015)**

Organų sistema	Balai				
	0	1	2	3	4
Kvėpavimo (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	>400	301-400	201-300	101-200	≤101
Inkstų (kreatininas, μmol/l)	≤134	134-169	170-310	311-439	>439
Kardiovaskulinė (SKS, mmHg)	>90	< 90, geras atsakas į infuzoterapiją	<90, nėra atsako į infuzoterapiją	<90, pH<7,3	<90, pH<7,2

(SKS – sistolinis kraujo spaudimas, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> – parcialinio deguonies kiekio santykis su deguonies kiekiu įkvėpiamame ore)



\* maitinimas pradėtas antrąją parą arba anksčiau ( $\leq 48$  val.)

\*\* maitinimas pradėtas vėliau negu antrąją parą ( $> 48$  val.)

## 2 pav. Tiriamosios pacientų grupės.

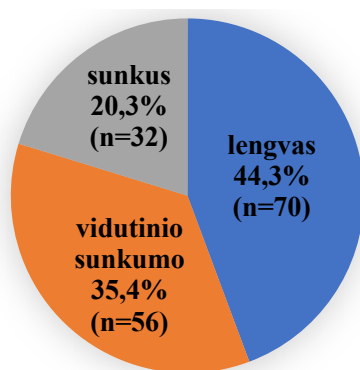
### 11.3 Statistinė duomenų analizė

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant „Microsoft Office Excel 2018“ ir „IBM SPSS Statistics 21.0“ statistinių duomenų analizės paketą. Dviejų nepriklausomų grupių kiekybinių požymių atitikimas normaliojo skirstinio sąlygoms (pasiskirstymas pagal Gauso dėsnį) tikrintas remiantis Shapiro-Wilk kriterijumi. Kiekybinių požymių, atitikusių normaliojo skirstinio sąlygas, reikšmių vidurkiai dviejose nepriklausomose grupėse lyginti taikant parametrinį Sjudento t kriterijų. Kiekybinių požymių, neatitikusių normaliojo skirstinio sąlygų, reikšmės palygintos taikant neparametrinį Mann-Whitney (U) kriterijų. Visi rezultatai, kurių atvejais taikyti neparametriniai kriterijai, aprašyti pateikiant kiekybinių požymių medianą, mažiausią ir didžiausią reikšmę lyginamosiose imtyse. Lyginant dvi grupes pagal kokybinius požymius taikytas Pearson Chi-kvadrato testas. Ryšio tarp dviejų nominaliųjų dydžių stiprumas vertintas Kramerio V testu. Tyrimų derinių tikslumui įvertinti naudota logistinė regresija. Koreliacija laikyta statistiškai patikima, kai  $p < 0,05$ .

## 12. REZULTATAI

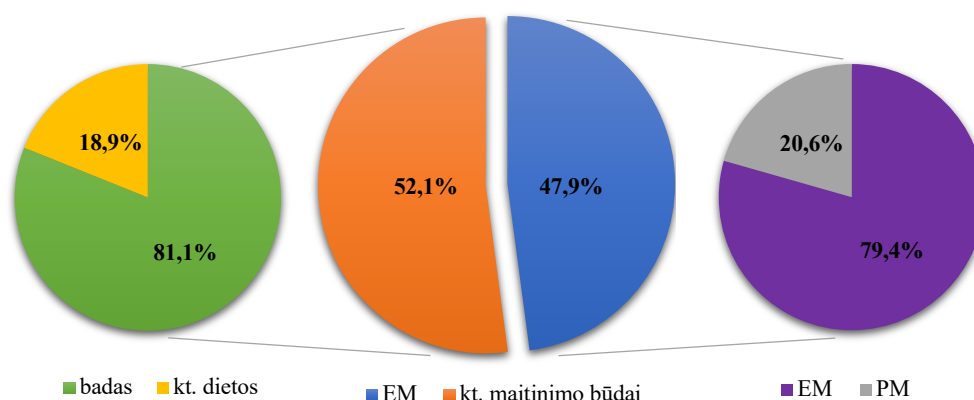
### 12.1. Enterinė mityba

2017 metais LSMUL Kauno Klinikose iš viso buvo 158 ūminio pankreatito atvejai: 44,3% (n=70) - lengvo, 35,4% (n=56) - vidutinio sunkumo ir 20,3% (n=32) - sunkaus (3 pav.).



3 pav. Ūminio pankreatito pasiskirstymas pagal Sprendžiamaisiais faktoriais paremtą klasifikaciją 2017 metais

Iš 71 atrinkto sirgusiojo vidutinio sunkumo ir sunkiu ūminiu pankreatitu, 47,9% (n=34) buvo taikyta enterinė mityba (EM) - iš jų 20,6% (n=7) taikyta parenterinė mityba. 52,1% (n=37) tiriamųjų taikyti kiti maitinimo būdai: 81,1% (n=30) pacientų skirta bado dieta, 18,9% (n=7) - įvairios kitos dietos (4 pav.)

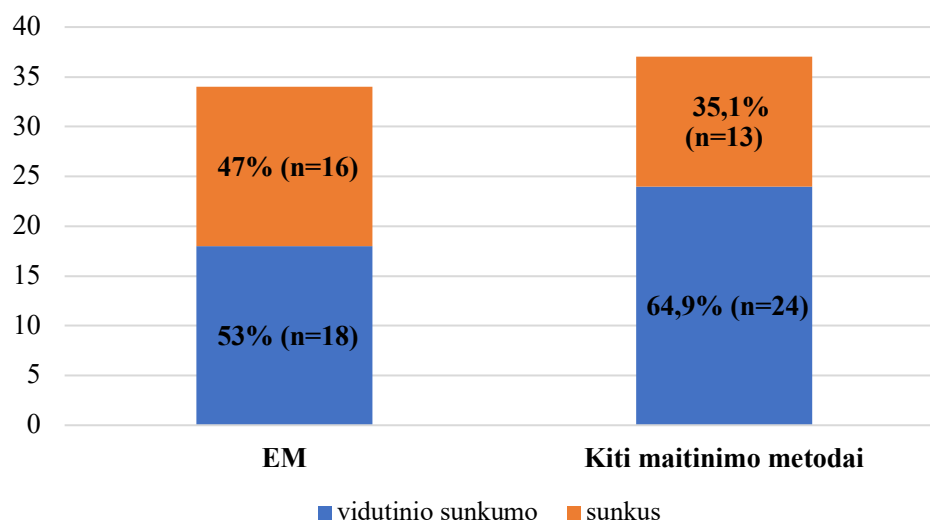


4 pav. Pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ir sunkiu ŪP mitybos principai

Grupėje, kurioje tiktas enterinis maitinimas, buvo 64,7% (n=22) vyrai ir 35,3% (n=12) moterų, o antroje grupėje – 54% (n=20) vyrų ir 46% (n=17) moterų (p=0,362). Vidutinis pirmosios grupės pacientų amžius buvo 52,5±19,5 metai: jauniausiam pacientui buvo 24 m., o vyriausiam – 97

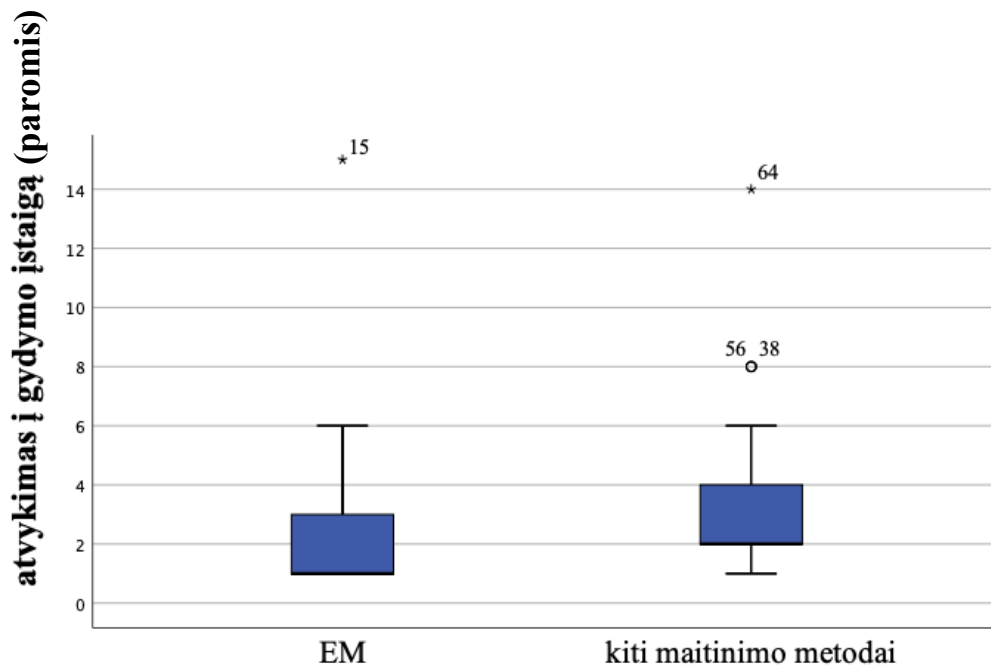
m. Antroje grupėje vidutinis amžius siekė  $57,2 \pm 17,4$  metus: jauniausiojo amžius buvo 18 m., o vyriausiojo – 89 metai ( $p=0,245$ ).

Remiantis Sprendžiamaisiais faktoriais paremta klasifikacija, pirmoje grupėje buvo 53% ( $n=18$ ) pacientų, sirgusių vidutinio sunkumo ir 47% ( $n=16$ ) - sunkiu ūminiu pankreatitu. Antroje grupėje vidutinio sunkumo pankreatitu sirgo 64,9% ( $n=24$ ) pacientai, o sunkiu – 35,1% ( $n=13$ ). Naudojantis Chi-kvadrato testu, statistiškai reikšmingo ryšio tarp pankreatito sunkumo ir maitinimo būdo nenustatyta ( $p=0,316$ ) (5 pav.).



**5 pav. Ūminio pankreatito sunkumo pasiskirstymas tarp gaunančių enterinį ir ne enterinį maitinimą ( $p>0,05$ )**

Atmetus normaliojo skirstinio sąlygas, Mann-Whitney (U) kriterijumi įvertinta, jog į gydymo įstaigą statistiškai reikšmingai anksčiau atvyko pacientai, kuriems tiekta enterinis maitinimas – jų vidutinis atvykimo laikas nuo ūminio pankreatito simptomų pasireiškimo pradžios buvo  $2,55 \pm 3,22$  paros ( $Q_2=1$ ). Tuo tarpu, antroje grupėje pacientai kreipėsi vidutiniškai  $3,43 \pm 2,94$  parą ( $Q_2=2$ ) ( $p=0,039$ ) (6 pav.). Iš kitos ligoninės buvo pervežti 67,6% ( $n=23$ ) pacientai, kuriems tiekta enterinis maitinimas, o 32,4% ( $n=11$ ) – gydyti tik LSMUL Kauno Klinikose. Antroje grupėje 56,8% ( $n=21$ ) pacientų buvo pervežti iš kitos ligoninės ir 43,2% ( $n=16$ ) gydyti tik trečio lygio gydymo įstaigoje. Statistiškai patikimo ryšio tarp mitybos tipo ir gydymo trečio lygio ligoninėje nebuvo ( $p=0,345$ ).

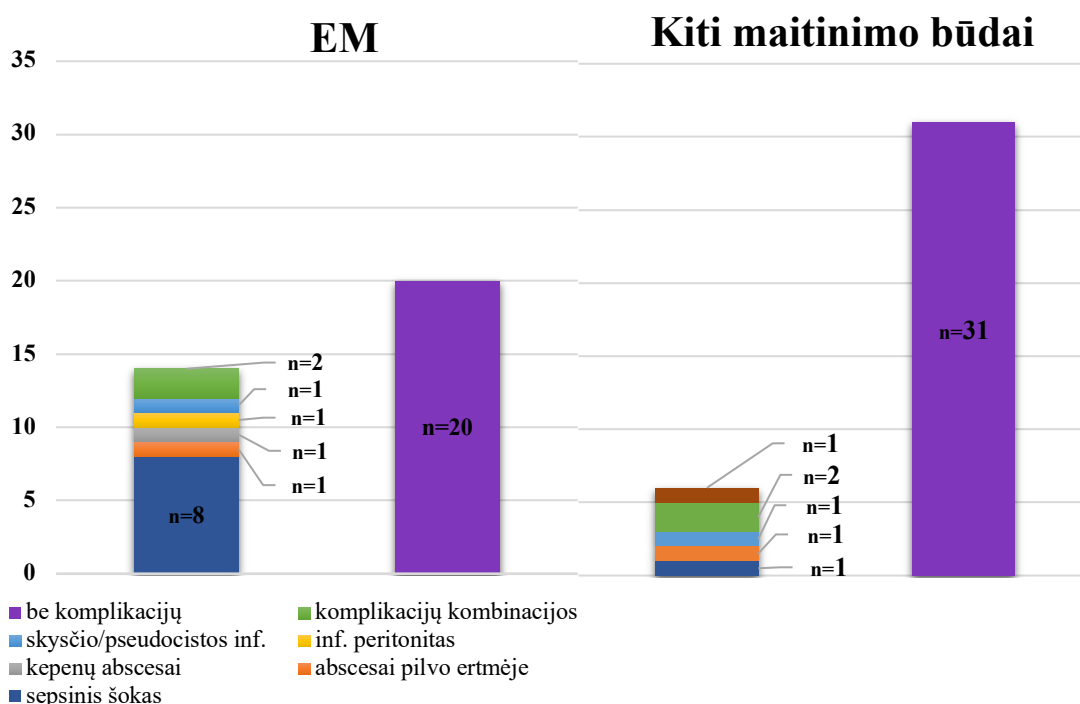


**6 pav. Pacientų pasiskirstymas pagal atvykimo laiką į gydymo įstaigą skirtingose grupėse (p<0,05)**

88,2% (n=30) pacientų, kuriems skirta enterinė mityba, įvyko vietinės komplikacijos: 30% (n=9) susiformavo ūmi skysčio sankaupa su ūmia kasos nekroze, 20% (n=6) – tik ūmi kasos nekrozė, 16,7% (n=5) – tik ūmi skysčio sankaupa, 13,3% (n=4) pacientų susiformavo kasos pseudocista, o 20% (n=6) – įvairios kitos vietinių komplikacijų kombinacijos. Antroje grupėje vietinės komplikacijos įvyko 94,6% (n=35) pacientams: 31,4% (n=11) pasireiškė ūmi skysčio sankaupa, 20% (n=7) – ūmi skysčio sankaupa kartu su ūmia kasos nekroze, 17,1% (n=6) – kasos pseudocista, 14,3% (n=5) – ūmi kasos nekrozė, 2,9% (n=1) – inkapsuluota (*walled-off*) nekrozė ir 14,3% (n=5) – įvairios vietinių komplikacijų kombinacijos. Vertinant atskirų infekcinių komplikacijų ir mitybos tipo ryšį Kramerio V testu, gautas silpnas ryšys (vertė – 0,239). Naudojant Mann-Whitney (U) kriterijų, nustatyta, jog Balthazar indeksas enteriniu būdu maitintų pacientų grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnis ( $7,3 \pm 1,9$ ,  $Q_2=8$ ), negu maitintų kitais metodais ( $5,89 \pm 1,63$ ,  $Q_2=6$ ) ( $p=0,002$ ).

Kitos, mažiau reikšmingos ŪP vietinės komplikacijos, pasireiškė žymiai rečiau: pirmoje grupėje įvyko 29,4% (n=10) pacientų (iš jų 40% (n=4) pasireiškė gastrostazė, 20% (n=2) – storosios žarnos nekrozė, 20% (n=2) – *v.lienalis* trombozė ir 20% (n=2) - kraujavimas iš pseudocistų). Tuo tarpu, antroje grupėje kitos vietinės komplikacijos įvyko 16,2% (n=6) pacientų: 50% (n=3) – *v.lienalis* trombozė, 16,7% (n=1) – gastrostazė, 16,7% (n=1) – storosios žarnos nekrozė, 16,7% (n=1) – *v.portae* trombozė. Šių vietinių komplikacijų pasireiškimas skirtingose tiriamųjų grupėse taip pat statistiškai reikšmingai nesiskyrė ( $p=0,101$ ).

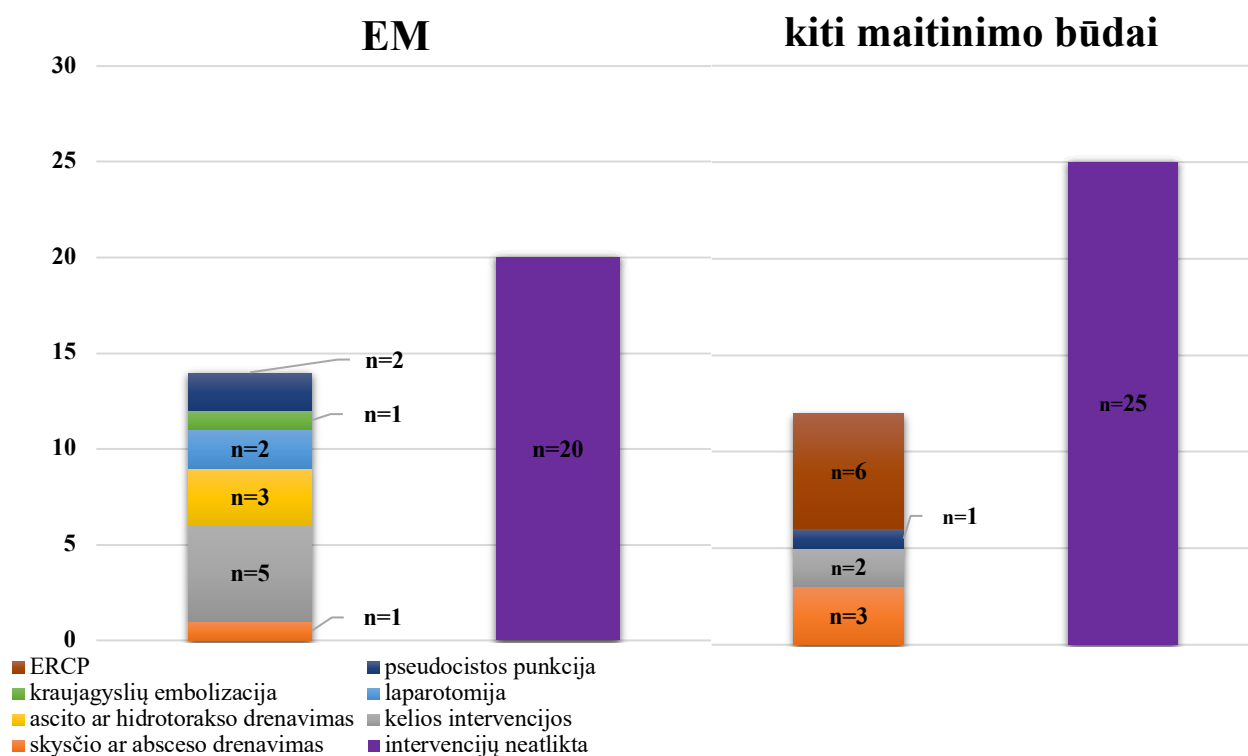
Infekcinės komplikacijos pacientams, kuriems mityba buvo tiekama enteriniu būdu, įvyko statistiškai reikšmingai dažniau: 41,2% (n=14) pacientų pirmoje grupėje ir 19,4% (n=6) antroje grupėje (p=0,020). Iš pirmosios grupės infekcines komplikacijas patyrusių pacientų 57,2% (n=8) įvyko sepsinis šokas, 7,1% (n=1) susiformavo intraabdominaliniai abscesai, 7,1% (n=1) - kepenų abscesai, 7,1% (n=1) - infekcinis peritonitas, 7,1% (n=1) - peripankreatinio skysčio sankaupos ar pseudocistos infekavimasis ir 14,3% (n=2) šių komplikacijų kombinacijos. Antroje grupėje 16,7% (n=1) patyrusių infekcines komplikacijas įvyko sepsinis šokas, 16,7% (n=1) - sepsis, 16,7% (n=1) susiformavo abscesai pilvo ertmėje, 16,7% (n=1) - peripankreatinės skysčio sankaupos ar pseudocistos infekavimasis ir 33,2% (n=2) - šių komplikacijų kombinacijos (7 pav.).



**7 pav. Infekcinių komplikacijų dažnis EM ir kitais būdais maitintų pacientų grupėse (p<0,05)**

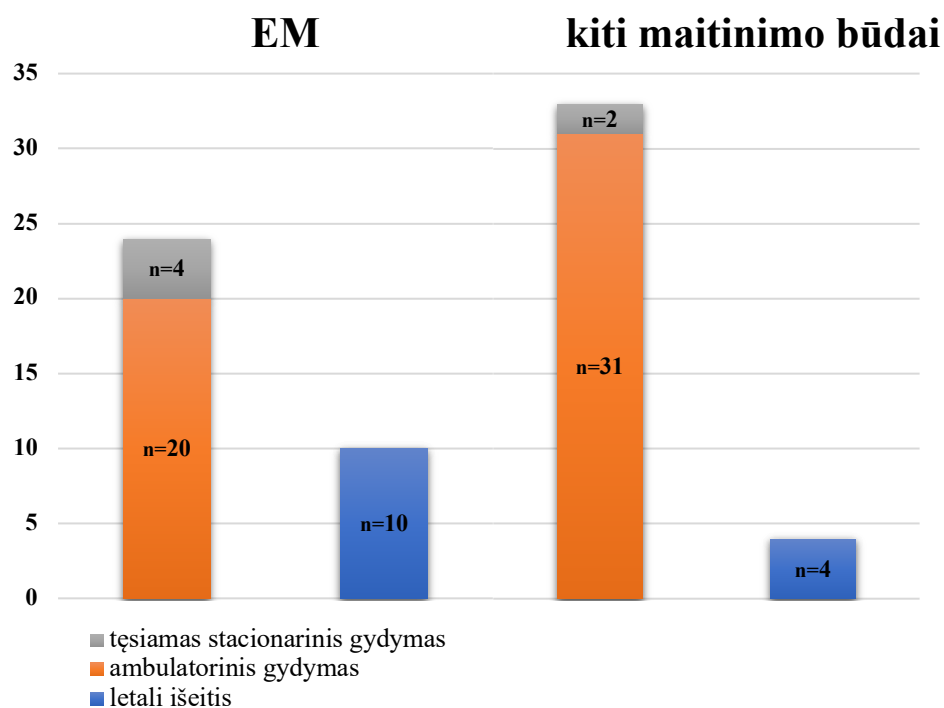
79,4% (n=27) pacientų iš pirmosios tiriamosios grupės įvyko neinfekcinės sisteminės komplikacijos: 29,6% (n=8) įvyko kelios komplikacijos, 29,6% (n=8) – ascitas, 18,5% (n=5) – skystis pleuros ertmėje, 11,1% (n=3) – DODS, 3,7% (n=1) – persistuojantis IFN, 3,7% (n=1) – persistuojantis ūmus kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, 3,7% (n=1) – skystis perikardo ertmėje. Antroje grupėje sisteminės neinfekcinės komplikacijos pasireiškė 67,6% (n=25) pacientų: 28% (n=7) – kelios komplikacijos, 20% (n=5) – skystis pleuros ertmėje, 16% (n=4) – ascitas, 16% (n=4) – persistuojantis IFN, 8% (n=2) – DODS, 4% (n=1) – paralitinis žarnų nepraeinamumas, 4% (n=1) – naujai diagnozuotas cukrinis diabetas, 4% (n=1) – reaktyvus hepatitas. Naudojantis Chi-kvadrato testu, statistiškai reikšmingo ryšio tarp neinfekcinių komplikacijų pasireiškimo ir jų nebuvimo skirtingose grupėse nenustatyta (p=0,173).

Intervencijų dažnis tarp enterine mityba ir kitais maitinimo metodais gydytų pacientų statistiškai reikšmingai nesiskyrė – invazinės procedūros buvo atliekamos 41,2% (n=14) pirmos grupės pacientų ir 32,4% (n=12) antros grupės pacientų (p=0,445). 35,7% (n=5) pirmos grupės pacientų, kuriems taikytos intervencijos, buvo atliktos kelios intervencijos, 7,2% (n=1) – tik peripankreatinio skysčio sankaupos ar absceso drenavimai UG ar KT kontrolėje, 14,3% (n=2) - pseudocistos punkcijos, 14,3% (n=2) – laparotominės operacijos (50% (n=1) abscesotomijos su ileostomos suformavimu bei 50% (n=1) pseudocistos šalinimo operacija), 14,3% (n=2) - ascito drenavimai, 7,2% (n=1) - kraujagyslių embolizacijos procedūros ir 7,2% (n=1) atliktas skysčio pleuros ertmėje drenavimas. Antroje grupėje iš atliktų intervencijų 50% (n=6) buvo ERCP, 25% (n=3) - peripankreatinio skysčio ar absceso drenavimai UG ar KT kontrolėje, 8,3% (n=1) - pseudocistos punkcijos, ir 16,7% (n=2) - kelios intervencijos (8 pav.).



**8 pav. Intervencijų dažnis EM ir kitais būdais maitintų pacientų grupėse (p>0,05)**

Pirmoje tiriamojoje grupėje pasveiko 70,6% (n=24) pacientų ir 29,4% (n=10) įvyko letalios išeitys, kai tuo tarpu antroje grupėje pasveiko 89,2% (n=33) pacientų, o 10,8% (n=4) - įvyko letalios išeitys. Iš išgyvenusiujų pirmoje grupėje 83,3% (n=20) pacientų išleisti ambulatoriniam gydymui, o likę 16,7% (n=4) – perkelti į kitą ligoninę ar skyrių tolimesniam gydymui. Antroje grupėje 93,9% (n=31) pacientų išleisti ambulatoriniam gydymui, 6,1% (n=2) buvo perkelti į kitą ligoninę ar skyrių tolimesniam gydymui. Naudojantis Chi-kvadrato testu nustatyta, kad statistiškai reikšmingai daugiau letalių išeičių įvyko enterine mityba gydytų pacientų grupėje (p=0,049) (9 pav.).



9 pav. Išeičių pasiskirstymas enteriniu ir kitais būdais gydytų pacientų grupėse ( $p < 0,05$ )

## 12.2. Ankstyva ir vėlyva enterinė mityba

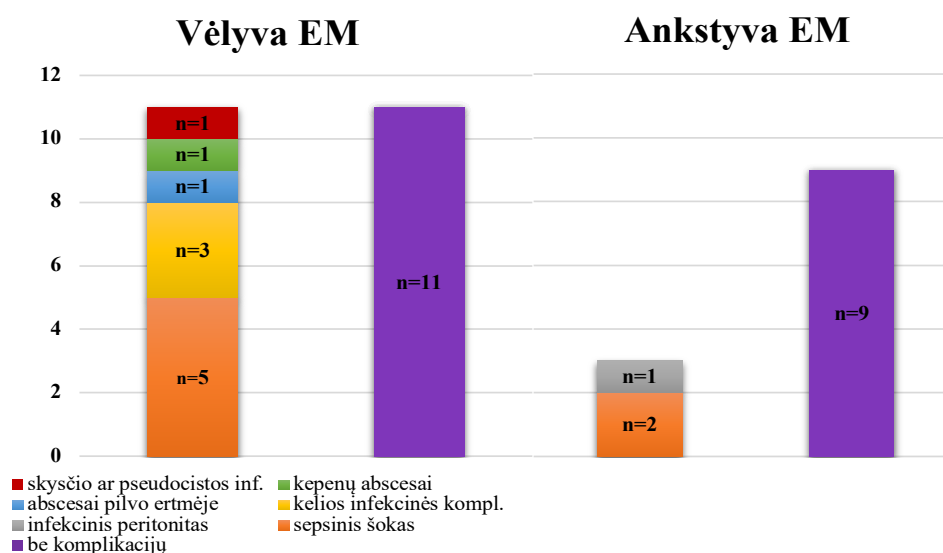
Ankstyvą enterinį maitinimą gavo 35,3% ( $n=12$ ) pacientų, o vėlyvą – 64,7% ( $n=22$ ). Ankstyva enterinė mityba vidutiniškai buvo pradėta  $2,2 \pm 0,4$  parą ( $Q_2=2$ ), o vėlyva –  $9,8 \pm 8,52$  parą ( $Q_2=7$ ). Taikant neparametrinį Mann-Whitney (U) kriterijų, gautas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp grupių ( $p=0,000$ ). Ankstyvu EM gydytų pacientų grupėje buvo 41,7% ( $n=5$ ) sirgusių sunkiu ūminiu pankreatitu ir 58,3% ( $n=7$ ) – vidutinio sunkumo pankreatitu, o vėlyvą maitinimą gavusiųjų grupėje buvo 50% ( $n=11$ ) sirgusių sunkiu ūminiu pankreatitu ir 50% ( $n=11$ ) – vidutinio sunkumo ūminiu pankreatitu. Statistiškai patikimo ryšio tarp ŪP sunkumo ir EM tiekimo pradžios nebuvo (Phi koeficiento vertė =  $-0,080$ ) ( $p=0,642$ ). Trečioje tiriamojoje grupėje buvo 66,7% ( $n=8$ ) vyrų ir 33,3% ( $n=4$ ) moterų, o ketvirtoje – 63,6% ( $n=14$ ) vyrų ir 36,4% ( $n=8$ ) moterų ( $p=0,860$ ). Pagal Sjudento t kriterijų, vidutinis pacientų amžius trečioje grupėje ( $44,8 \pm 15,5$  metai: jauniausiajam – 23, vyriausiajam – 68 metai) statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo ketvirtosios grupės ( $56,7 \pm 20,5$  metai: jauniausiajam pacientui buvo 24 metai, o vyriausiajam – 97 metai) ( $p=0,09$ ).

Trečioje grupėje vietinės komplikacijos pasireiškė 83,3% ( $n=10$ ) pacientų: 50% ( $n=5$ ) – ūmi skysčio sankaupa ir ūmi kasos ar peripankreatinių audinių nekrozė, 20% ( $n=2$ ) – tik ūmi skysčio sankaupa, 20% ( $n=2$ ) – tik ūmi kasos ar peripankreatinių audinių nekrozė ir 10% ( $n=1$ ) – ūmi skysčio sankaupa kartu su ūmia kasos ar peripankreatinių audinių nekroze ir kasos pseudocista. Tuo tarpu, ketvirtoje grupėje vietinių komplikacijų įvyko 90,9% ( $n=20$ ) pacientų: 20% ( $n=4$ ) pasireiškė ūmi

kasos ar peripankreatinių audinių nekrozė, 20% (n=4) – kasos pseudocista, 20% (n=4) - ūmi skysčio sanakaupa su ūmia kasos ar peripankreatinių audinių nekroze, 15% (n=3) - tik ūmi skysčio sanakaupa, 20% (n=4) – kitos vietinių komplikacijų kombinacijos ir 5% (n=1) - ūmi skysčio sanakaupa kartu su ūmia kasos ar peripankreatinių audinių nekroze ir kasos pseudocista. Įvertinus duomenis Chi-kvadrato testu, statistiškai reikšmingo ryšio tarp vietinių komplikacijų pasireiškimo ir skirtingu laiku pradėtos tiekti enterinės mitybos nerasta (p=0,512).

Ankstyva EM gydytų pacientų grupėje kitos vietinės komplikacijos pasireiškė 41,7% (n=5): 60% (n=3) įvyko skrandžio stazė, 20% (n=1) – *v.lienalis* trombozė ir 20% (n=1) – kraujavimu iš pseudocistų pažeistų kraujagyslių. Vėlyva EM maitintų pacientų grupėje kitos vietinės komplikacijos pasireiškė 22,7% (n=5) pacientų: 40% (n=2) įvyko storosios žarnos nekrozė, 20% (n=1) – skrandžio stazė, 20% (n=1) - *v.lienalis* trombozė, 20% (n=1) – kraujavimas iš pseudocistos pažeistų kraujagyslių (p=0,247). Ankstyvą EM gavusių pacientų vidutinis Balthazar indeksas buvo 8±2 (Q<sub>2</sub>=8), o vėlyvą - 7±1,82 (Q<sub>2</sub>=8). Atmetus normaliojo skirstinio sąlygas, Mann-Whitney (U) kriterijumi paskaičiuota, jog statistiškai reikšmingo skirtumo tarp Balthazar indekso reikšmių tarp grupių nėra (p=0,166).

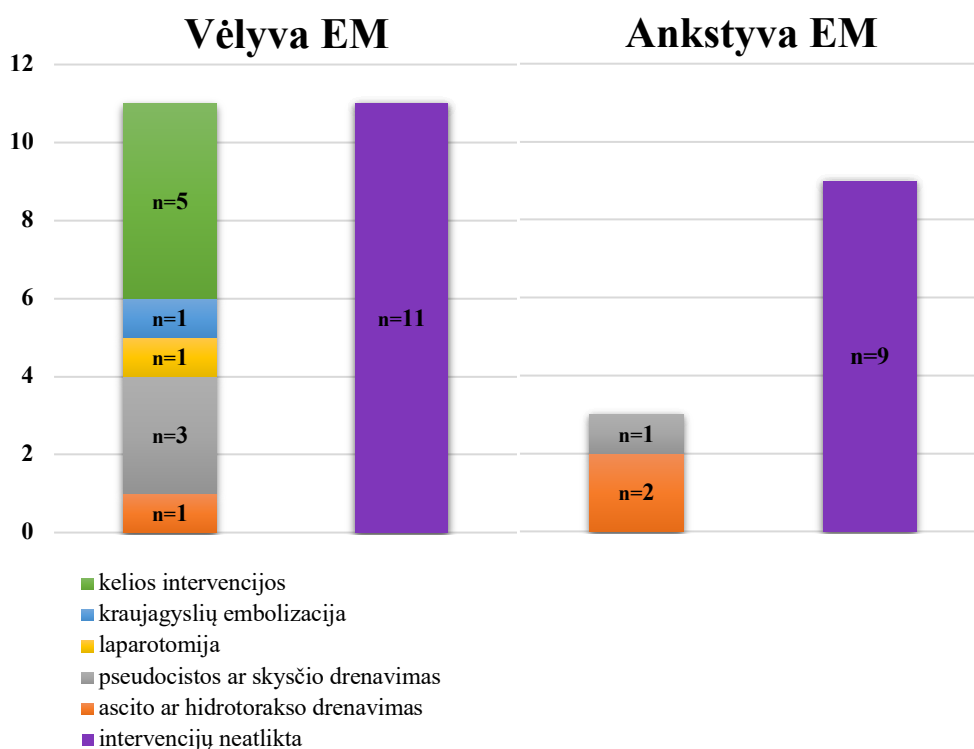
Iš pacientų, gavusių ankstyvą EM, 25% (n=3) pasireiškė infekcinės komplikacijos: 66,7% (n=2) įvyko sepsinis šokas, o 33,3% (n=1) – infekcinis peritonitas. Vėlyvą EM gavusių pacientų grupėje infekcinių komplikacijų įvyko 50% (n=11) pacientų: 45,5% (n=5) įvyko sepsinis šokas, 27,3% (n=3) – kelios infekcinės komplikacijos, 9,1% (n=1) – vienas ar keli intraabdominaliniai abscesai, 9,1% (n=1) – kepenų abscesai, 9,1% (n=1) – skysčio sanakaupos ar pseudocistos infekavimasis. Infekcinių komplikacijų procentaliai daugiau pasireiškė vėlyvą EM gavusiųjų grupėje, tačiau statistiškai patikimo skirtumo tarp grupių nerasta (p=0,157) (10 pav.).



**10 pav. Infekcinių komplikacijų pasiskirstymas ankstyva ir vėlyva EM maitintų pacientų grupėse (p>0,05)**

Neinfekcinės komplikacijos statistiškai reikšmingai dažniau pasireiškė trečioje (ankstyvos EM) grupėje - įvyko 100% (n=12) pacientų, kai tuo tarpu ketvirtoje grupėje pasireiškė tik 72,8% (n=16) pacientų (p=0,046). Ankstyvos EM grupėje 41,7% (n=5) pacientų iš neinfekcinės komplikacijos patyrusių įvyko kelios komplikacijos, 25% (n=3) – ascitas, 16,7% (n=2) – skystis pleuros ertmėje, 8,3% (n=1) – DODS ir 8,3% (n=1) – skystis perikardo ertmėje. Vėlyvos EM grupėje 31,25% (n=5) iš komplikacijos patyrusių pacientų diagnozuotas ascitas, 25% (n=4) – kelios komplikacijos, 18,75% (n=3) – skystis pleuros ertmėje, 6,25% (n=1) – persistuojantis ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas, 6,25% (n=1) – DODS, 6,25% (n=1) – naujai diagnozuotas CD ir 6,25% (n=1) – ūminis persistuojantis kvėpavimo funkcijos nepakankamumas.

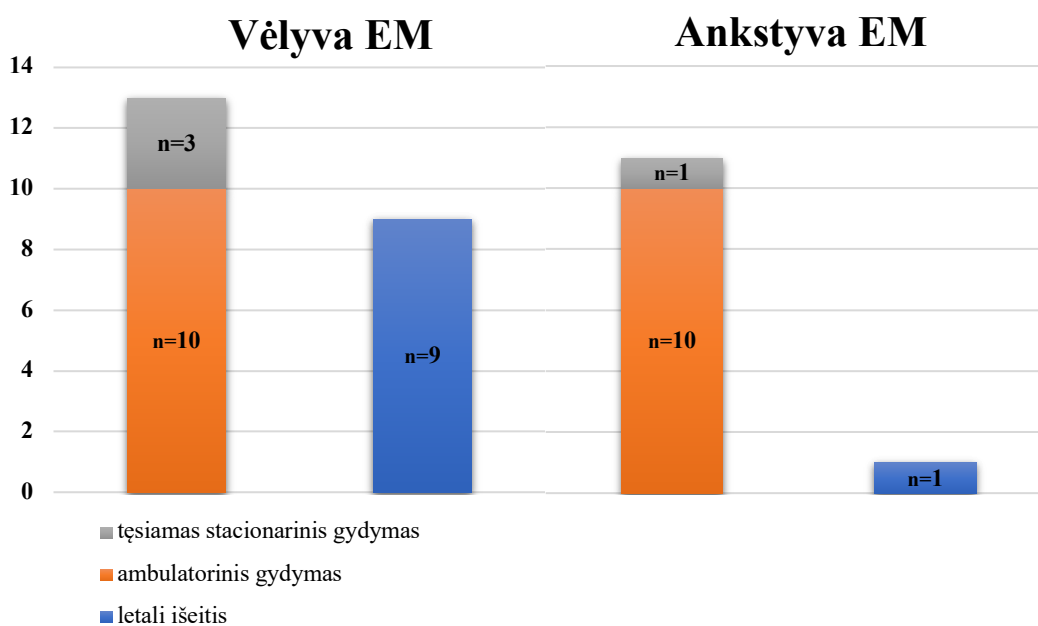
25% (n=3) ankstyvą EM gavusių pacientų buvo taikytos šios intervencijos: 66,7% (n=2) atlikta ascito ar skysčio pleuros ertmėje drenavimas, o 33,3% (n=1) – pseudocistos drenavimas. Tuo tarpu, intervencijos buvo taikytos 50% (n=11) vėlyva EM maitintų pacientų: 45,5% (n=5) taikytos kelios intervencijos, 27,3% (n=3) – pseudocistos ar skysčio sankaupos drenavimas, 9,1% (n=1) – laparotominis pseudocistos šalinimas, 9,1% (n=1) – arterijos embolizacija, 9,1% (n=1) – ascito drenavimas. Procentaliai daugiau intervencijų taikyta vėlyvą EM gavusiųjų grupėje, tačiau statistiškai patikimo skirtumo tarp grupių nestebėta (p=0,157) (11 pav.).



**11 pav. Intervencijų dažnis ankstyvą ir vėlyvą EM gavusių pacientų grupėse (p>0,05)**

Nustatyta, kad statistiškai reikšmingai daugiau letalių išeičių įvyko vėlyvą enterinį maitinimą gavusiųjų grupėje - 40,9% (n=9) pacientų, kai tuo tarpu ankstyvą EM gavusiųjų grupėje - 8,3% (n=1) pacientų (p=0,046). Iš 91,7% (n=11) trečiosios grupės išgyvenusiuju, 90,9% (n=10) pacientų išvyko

ambulatoriniam gydymui, o 9,1% (n=1) – perkelti tolimesniam gydymui į kitą ligoninę. Tuo tarpu, ketvirtoje grupėje iš 59,1% (n=13) pasveikusių pacientų 76,9% (n=10) išvyko ambulatoriniam gydymui, o 23,1% (n=3) – pervežti į kitą gydymo įstaigą (12 pav.).



12 pav. Išeičių pasiskirstymas tarp ankstyvą ir vėlyvą EM gavusių pacientų grupių ( $p < 0,05$ )

### 12.3. Rezultatų aptarimas

Remiantis Sprendžiamaisiais faktoriais paremta klasifikacija, ūmaus pankreatito pasiskirstymas pagal sunkumą tyrime skyrėsi nuo literatūros šaltinių. Nyderlandų mokslininkai teigia, kad lengvos eigos ūminis pankreatitas pasireiškia 80% pacientų, o likusius 20% sudaro vidutinio sunkumo ar sunkaus pankreatito atvejai [42]. Tuo tarpu, šiame tyrime lengvo ūminio pankreatito atvejų buvo beveik dukart mažiau – 44,3%, o vidutinio ar sunkaus ūminio pankreatito atvejai sudarė daugiau negu pusę visų atvejų – 55,7% (vidutinio sunkumo – 35,4%, o sunkaus – 20,3% atvejų). Toks ūminio pankreatito pasiskirstymas pagal sunkumą galėjo įvykti dėl mažos tyrimo imties (158 atvejai) ir tyrimo vykdymo III lygio ligoninėje, kurioje dažniausiai stacionarizuojami sunkesni atvejai. Taip pat, atsižvelgiant į sąlyginai gerą klinikinę savijautą, didžioji dalis pacientų, sergančių lengvos eigos ūminiu pankreatitu, į gydymo įstaigą nesikreipia.

Enterinis maitinimas buvo skirtas 47,9% tiriamųjų, o kiti maitinimo metodai - 52,1%. Literatūroje šie skaičiai išlieka panašūs: dažniausiai EM skiriama 49,3-50% tiriamųjų intervalu, o kiti, peroraliniai, maitinimo metodai – 50-50,7% [43]. Vis dėlto, tikslių statistinių duomenų apie enterinės mitybos taikymo dažnį nėra, kadangi į daugumos tyrimų, lyginančių enterinio ir kitų maitinimo būdų poveikį, grupes įtraukiamas panašus tiriamųjų skaičius, siekiant gauti tikslesnius rezultatus.

Nors tyrimų, kuriuose būtų lyginama enterinės mitybos ir peroralinės dietos įtaka ūminiu pankreatitu sergantiems pacientams, nėra daug, tačiau viename daugiacentriniame atsitiktinės atrankos moksliniame tyrime reikšmingai skirtingo infekcinių komplikacijų pasireiškimo tarp grupių nenustatyta [44]. Vis dėlto, lyginant enterinės ir parenterinės mitybos įtaką komplikacijoms bei išėjimams, kelių mokslinių tyrimų metaanalizėje nustatytas reikšmingai mažesnis infekcinių komplikacijų dažnis bei mirštamumas enterinės mitybos grupėje [1]. Šiame retrospektyviniame tyrime statistiškai reikšmingai didesnis infekcinių komplikacijų dažnis bei mirštamumas buvo grupėje, kurioje tiestas enterinis maitinimas. Rezultatai galėjo skirtis nuo literatūros šaltinių dėl per vėlai pradėtos tiekti enterinės mitybos. Didžiajai daliai pacientų (64,7%) buvo skirta vėlyva enterinė mityba, kuri vidutiniškai pradėta tiekti tik  $9,8 \pm 8,52$  parą ( $Q_2=7$ ), tad kliniškai enterinė mityba galėjo būti neefektyvi.

Remiantis moksliniais tyrimais, ankstyvas, iki 48 val. pradėtas tiekti, enterinis maitinimas statistiškai reikšmingai mažina infekcinių komplikacijų bei intervencijų dažnį labiau negu vėlyvas enterinis maitinimas [43]. Nors intervencijų bei infekcinių komplikacijų dažnis anksti ir vėlai enteriniu maitinimu pradėtose gydyti grupėse šiame tyrime statistiškai patikimai nesiskyrė, procentaliai beveik dvigubai daugiau infekcinių komplikacijų bei intervencijų stebėta vėlyvą maitinimą gavusiųjų grupėje. Tokie rezultatai galėjo įvykti dėl aukščiau minėtos priežasties - vėlai pradėto tiekti enterinio maitinimo. Taip pat, statistinio duomenų patikimumo galėjo nebūti dėl per mažos tyrimo imties ir retrospektyvinio tyrimo tipo – žinoma, jog prospektyvinio tyrimo metu, kuomet analizuojamos vienodo dydžio atsitiktinės imtys, gaunami tikslesni rezultatai.

Ankstyva enterinė mityba mažina ir daugybinio organų disfunkcijos sindromo (DODS) dažnį sergančiųjų ūminiu pankreatitu tarpe [43]. Šiame tiriamajame darbe statistinio patikimumo dėl DODS pasireiškimo tarp ankstyvą ir vėlyvą enterinę mitybą gavusiųjų nenustatyta dėl per mažo atvejų skaičiaus: tiek ankstyvą, tiek vėlyvą maitinimą gavusiųjų grupėse buvo po vieną DODS atvejį (atitinkamai 8,3% ir 6,25% pacientų). Nors ankstyvos enterinės mitybos grupėje buvo statistiškai reikšmingai daugiau neinfekcinių komplikacijų, informacijos apie bendrą šių komplikacijų pasireiškimą tarp maitinimo pradžia skirtingų grupių mokslinėje literatūroje nėra.

Šiame retrospektyviniame tiriamajame darbe buvo gauti statistiškai reikšmingai mažesni mirštamumo nuo ūmaus pankreatito rezultatai, tiekiant ankstyvą enterinį maitinimą. Metaanalizėje pateiktų daugumos tyrimų išvados dėl mažesnio mirštamumo esant ankstyvai enterinei mitybai sutampa [43], tačiau yra šaltinių, kuriais remiantis, statistiškai reikšmingo skirtumo nerasta [38]. Autoriai diskutuoja, jog tokie rezultatai galimi dėl per mažos tiriamųjų imties, tad įvertinus metaanalizinio šaltinio reikšmingumą, ankstyva enterinė mityba, tikėtina, turėtų lemti teigiamas sergančiųjų ūminiu pankreatitu išėjimas.

## 13. IŠVADOS

1. 2017 metais LSMUL Kauno Klinikose trečdaliui pacientų, sirgusių ūminiu pankreatitu, nustatytas vidutinio sunkumo, o mažiau negu trečdaliui - sunkus ūminis pankreatitas.
2. Beveik pusei sirgusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiu ūminiu pankreatitu buvo taikyta enterinė mityba.
3. Statistiškai reikšmingai daugiau infekcinių komplikacijų ir letalių išeičių įvyko enteriniu būdu maitintiems pacientams, sirgusiems vidutinio sunkumo ar sunkiu ūminiu pankreatitu.
4. Infekcinių komplikacijų procentaliai dvigubai daugiau įvyko vėlyvą enterinę maitinimą gavusiųjų grupėje, tačiau statistiškai patikimo skirtumo tarp grupių nenustatyta. Ankstyva enterinė mityba maitintiems pacientams letalių išeičių įvyko statistiškai patikimai mažiau.

## **14. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS**

Įvertinus šio retrospektyvinio tyrimo rezultatus, rekomenduojama kuo anksčiau – per 48 valandas nuo ūminio pankreatito pradžios - pradėti enterinę mitybą tiems, kuriems prognozuojamas sunkus ar vidutinio sunkumo ūminis pankreatitas. Tik ankstyva enterinė mityba turi prevencinį ir terapinį poveikį infekcinėms komplikacijoms, mažinantį intervencijų poreikį bei lemiantį teigiamas išėtis.

## 15. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Li W, Liu J, Zhao S, Li J. Safety and efficacy of total parenteral nutrition versus total enteral nutrition for patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *J Int Med Res.* 2018 Sep;46(9):3948-58.
2. Ong JP, Fock KM. Nutritional support in acute pancreatitis. *J Dig Dis.* 2012 May;13(9):445-52.
3. Sah RP, Dawra RK, Saluja AK. New insights into the pathogenesis of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013 Sep;29(5):523-30.
4. 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;62:102-11.
5. Schepers NJ, Bakker OJ, Besselink MG for the Dutch Pancreatitis Study Group. Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotising pancreatitis. *Gut.* 2019 Jun;68(6):1044-51.
6. Garg PK, Imrie CW. Severity classification of acute pancreatitis: the continuing search for a better system. *Pancreatology.* 2015 Mar-Apr;15(2):99-100.
7. van Grinsven J, van Brunschot S, van Baal MC et al. Natural History of Gas Configurations and Encapsulation in Necrotic Collections During Necrotizing Pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2018 May;22:1557–64.
8. Trikudanathan G, Wolbrink DRJ, van Santvoort HC, Mallery S., Freeman M., Besselink M.G. Current Concepts in Severe Acute and Necrotizing Pancreatitis: An Evidence-Based Approach. *Gastroenterology.* 2019 May;156(7):1994-2007.
9. Mowbray NG, Ben-Ismaeil B, Hammada M, Shingler G, Al-Sarireh B. The microbiology of infected pancreatic necrosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2018 Oct;17(5):456-60.
10. Meng M, Klingensmith NJ, Coopersmith CM. New insights into the gut as the driver of critical illness and organ failure. *Curr Opin Crit Care.* 2017 Apr;23(2):143-48.
11. Wang C, Li Q, Ren J. Microbiota-Immune Interaction in the Pathogenesis of Gut-Derived Infection. *Front Immunol.* 2019 Aug;10:1873.
12. Abu Omar Y, Attar BM, Agrawal R, Randhawa T, Majeed M, Wang Y, Simons-Linares CR, Wang Y. Revised Marshall Score: A New Approach to Stratifying the Severity of Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2019 Dec;64(12):3610-15.
13. Leppäniemi, A., Tolonen, M., Tarasconi, A. et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2019 Jun;14:27.

14. Wu D, Lu B, Xue HD, Yang H, Qian JM, Lee P, Windsor JA. Validation of Modified Determinant-Based Classification of severity for acute pancreatitis in a tertiary teaching hospital. *Pancreatology*. 2019 Mar;19(2):217-223.
15. Vege SS. Predicting the severity of acute pancreatitis. In: Whitcomb DC, ed. *UpToDate*. Waltham, Mass.: UpToDate, 2019.
16. Papachristou GI, Papachristou DJ, Morinville VD, Slivka A, Whitcomb DC. Chronic alcohol consumption is a major risk factor for pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006 Nov;101(11):2605-10.
17. Lankisch PG, Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Severe acute pancreatitis: when to be concerned? *Pancreatology*. 2003;3(2):102-10.
18. Dobszai D, Mátrai P, Gyöngyi Z, et al. Body-mass index correlates with severity and mortality in acute pancreatitis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(6):729–43.
19. Agarwala R, Rana SS, Sharma R et al. Gastrointestinal Failure Is a Predictor of Poor Outcome in Patients with Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2019.
20. Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis. *Cri Rev Clin Lab Sci*. 2015;52(6):273-83.
21. Zhu ZW, Li GZ, Sun B, Guo DX, Zuo ZQ, Tan HT, Jiang HC. Establishment of multiple predictor models of severe acute pancreatitis in elderly patients. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2018 Aug;56(8):597-602.
22. Chen HZ, Ji L, Li L, Wang G, Bai XW, Cheng CD, Sun B. Early prediction of infected pancreatic necrosis secondary to necrotizing pancreatitis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul;96(30):e7487.
23. Zhang T, Liu H, Wang D, Zong P, Guo C, Wang F, Wu D, Tang M, Zhou J, Zhao Y. Predicting the Severity of Acute Pancreatitis With Red Cell Distribution Width at Early Admission Stage. *Shock*. 2018 May;49(5):551-55.
24. Zhang Q, Qin M, Liang Z, Huang H, Tang Y, Qin L, Wei Z, Xu M, Tang G. The relationship between serum triglyceride levels and acute pancreatitis in an animal model and a 14-year retrospective clinical study. *Lipids Health Dis*. 2019 Oct;18(1):183.
25. Jin Z, Xu L, Wang X, Yang D. Risk Factors for Worsening of Acute Pancreatitis in Patients Admitted with Mild Acute Pancreatitis. *Med Sci Monit*. 2017; 23:1026-32.
26. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI et al. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Arch Intern Med*. 2011 Apr;171(7):669-76.
27. Barauskas G, Svagzdys S, Maleckas A. C-reactive protein in early prediction of pancreatic necrosis. *Medicina (Kaunas)*. 2004;40(2):135-40.

28. Basit H, Ruan GJ, Mukherjee S. Ranson Criteria. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
29. Mikó A, Vigh É, Mátrai P, Soós A, Garami A, Balaskó M et al. Computed Tomography Severity Index vs. Other Indices in the Prediction of Severity and Mortality in Acute Pancreatitis: A Predictive Accuracy Meta-analysis. *Front Physiol.* 2019;10:1002.
30. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Mortele KJ et al. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Nov;7(11):1247-51.
31. Tee YS, Fang HY, Kuo IM, Lin YS, Huang SF, Yu MC. Serial evaluation of the SOFA score is reliable for predicting mortality in acute severe pancreatitis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Feb; 97(7): e9654.
32. Yang YX, Li L. Evaluating the Ability of the Bedside Index for Severity of Acute Pancreatitis Score to Predict Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Med Princ Pract.* 2016;25(2):137-42.
33. 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 Dec;57(12):1698-703
34. Zhou H, Mei X, He X, Lan T, Guo S. Severity stratification and prognostic prediction of patients with acute pancreatitis at early phase: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2019 Apr;98(16):e15275.
35. Hua Z, Su Y, Huang X, et al. Analysis of risk factors related to gastrointestinal fistula in patients with severe acute pancreatitis: a retrospective study of 344 cases in a single Chinese center. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):29.
36. Ammori B, Fitzgerald P, Hawkey P, McMahon M. The early increase in intestinal permeability and systemic endotoxin exposure in patients with severe acute pancreatitis is not associated with systemic bacterial translocation: molecular investigation of microbial DNA in the blood. *Pancreas.* 2003 Jan;26(1):18-22.
37. Petrov MS, Pylypchuk RD, Uchugina AF. A systematic review on the timing of artificial nutrition in acute pancreatitis. *Br J Nutr.* 2009 Mar;101(6):787-93.
38. 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(6):917–22.
39. Oláh A, Romics L Jr. Enteral nutrition in acute pancreatitis: a review of the current evidence. *World J Gastroenterol.* 2014;20(43):16123–16131.

40. Chang YS, Fu HQ, Xiao YM, Liu JC. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Crit Care*. 2013 Jun;17(3):R118.
41. Tian X, Pi YP, Liu XL, Chen H, Chen WQ. Supplemented Use of Pre-, Pro-, and Synbiotics in Severe Acute Pancreatitis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*. 2018;9:690.
42. van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC for the Dutch Pancreatitis Study Group et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut*. 2017;66:2024-2032.
43. Song J, Zhong Y, Lu X , Kang X, Wang Y, Guo W et al. Enteral nutrition provided within 48 hours after admission in severe acute pancreatitis. *Medicine*. 2018 Aug;97(34):pe11871.
44. Bakker OJ, Van BS, van Santvoort HC et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *New Eng J Med*. 2014;371:1983–93.