

AKUTNÍ PANKREATITIDA – ETIOLOGIE, DIAGNOSTIKA A LÉČBA

V. Česák, H. Kolářková

I. Interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

Akutní pankreatitida je primárně neinfekční onemocnění slinivky břišní (1), u kterého celkový stav pacienta, intenzita léčby a její výsledek je dán závažností tohoto onemocnění (2). Incidence onemocnění se uvádí 5–20/100 000 ročně. Více než 75 % pacientů onemocní pouze lehčí formou, kde se mortalita pohybuje pod hranicí 1 % (3). Asi u 20–30 % pacientů dojde k rozvoji těžké formy pankreatitidy, která je spojená s nebezpečím vniku celé řady komplikací jako jsou šokový stav s multiorgánovým selháním, nekrózy, abscesy či pseudocysty. Mortalita se v takovýchto případech pohybuje okolo 20 % (4–9). Doba hospitalizace pak dosahuje až 1 měsíce a v 16–33 % je komplikována multiorgánovou dysfunkcí a v 30–50 % infekcí. U nejméně závažnějších forem onemocnění, kde postihne nekróza více jak 50 % žlázy, prohloubí se malnutrice a dojde k sepsi, dosahuje mortalita až 80 % (10). Mortalita v prvních dvou týdnech bývá obvykle způsobena multiorgánovým selháním při systémové zánětlivé odpovědi, zatímco pozdní úmrtí bývají způsobena septickým stavem při infikování nekroz (11).

Mezi nejčastější vyvolávající příčiny tohoto onemocnění řadíme **biliární faktory**, které způsobují akutní pankreatitidu ve 35–40 %. Jedná se především o žlučové kameny, které po pasáži žlučovými cestami způsobují obstrukci Vaterské papily, pankreatického vývodu nebo obojího. Dochází zde ke zvýšení tlaku a následně k překonání obranných mechanismů, které mají za úkol zabránit aktivaci trypsinogenu. Autodigescí žlázy poté dochází ke vzniku zánětlivé reakce. Stejně tak se může jednat o mikrolithiázu a biliární sludge, který si lze představit jako suspenzi viskózního charakteru ve žlučníku, jenž může obsahovat i drobné kamínky. Většina pacientů s biliárním sludgem je asymptomatických, ačkoliv u nich často nacházíme funkční nebo mechanickou poruchu způsobující nedostatečné vyprazdňování žlučníku. Vlastním vyvolávajícím faktorem pankreatitidy je pak opět reflux žluči do pankreatických vývodů při obstrukci Vaterské papily konkrémentem.

Jako druhý nejčastější faktor bývá označován **alkohol**, který způsobuje zhruba 30 % pankreatitid. Je prokázáno, že konzumace více než 80 g alkoholu/den po více než 6–12 let je spojena s projevy chronické pankreatitidy (12), asi u 10 % chronických alkoholiků pak vzniká ataka akutní pankreatitidy. Mechanismus, jakým vzniká zánětlivá reakce, není přesně známý, roli hraje zřejmě více mechanismů. Může se jednat o alkoholem indukovaný zvýšený tonus Oddiho svěrače, který způsobuje reflux žluči do vývodů

slinivky (13, 14) i o přímé poškození buněk pankreatu alkoholem. Existují studie, které se tímto problémem zabývaly a zkoumaly metabolismus alkoholu na zvířecích modelech, izolovaných acinech či pankreatických buňkách (15, 16). Alkohol, podobně jako v játrech, je i zde metabolizován oxidativní cestou za vzniku acetaldehydu i non-oxidativní cestou, jejímiž produkty jsou ethyl estery mastných kyselin. Tyto látky poté zvyšují produkci i reaktivitu jak trávicích, tak lyzozomálních enzymů, kdy v konečném důsledku dochází k jejich předčasné aktivaci uvnitř pankreatických vývodů, zánětu a autodigestce žlázy. Opakované epizody takovýchto zánětů se vznikem nekróz, ale i přímá stimulace acetaldehydem, pak může navodit aktivaci PCS (pancreatic stellate cells), které jsou za normálních okolností neaktivní a po jejich aktivaci dochází ke tvorbě vaziva, které postupně nahrazuje funkční tkáň. Dlouhodobá aktivace těchto buněk tedy vede k chronické pankreatitidě (13, 14, 17, 18, 19).

Jako třetí nejčastější příčina akutní pankreatitidy bývá uváděn stav **po ERCP vyšetření**. Asymptomatická elevace amylázy se objevuje u 35–70% pacientů po ERCP. Ataka akutní pankreatitidy pak vzniká zhruba u 2–9%. Jako lehká ataka je označován stav, kdy dojde k více než trojnásobné elevaci amylázy během 24 h po výkonu a situace si vyžádá více než 1 den hospitalizace. Střední ataka vyžaduje 4–10 dní hospitalizace a těžká pak více než 10 dní (20). Etiologie vzniku není zcela jasná a uvažuje se o několika možných příčinách. Roli může hrát mechanické podráždění pankreatických vývodů endoskopem, zvláště při technicky obtížném výkonu, který vyžaduje delší dobu na provedení a tím i větší podráždění. Dochází zde poté k mechanické obstrukci žlučových cest při poškození Oddiho svěrače, ale může se jednat i o prostý edém svěrače po papilosfinkterotomii (21). Hydrostatické poškození žlázy při nástřiku vývodů kontrastní látkou bývá považováno za hlavní vyvolávající faktor pankreatitidy (22). Dále se může jednat o chemickou či alergickou reakci na podanou kontrastní látku (23), uvažuje se i o enzymatickém poškození a intraluminální aktivaci trávicích enzymů, které je spojeno se zavlčením střevního obsahu do vývodů během endoskopického výkonu, ale lze uvažovat i o bakteriální kontaminaci a následném vzniku zánětu (24).

Dalším faktorem, který je odpovědný zhruba za 1,3–3,8% pankreatitid je **hypertriglyceridémie**. Příčin získané vysoké hladiny tuků v krvi je celá řada – např. obezita, diabetes mellitus, hypothyreóza, nefrotický syndrom, léčba estrogeny, kortikoidy, atd. Vysoká hladina triglyceridů v krvi může být považována za riziko vzniku ataky akutní pankreatitidy. Jakým mechanismem zde zánět vzniká, není příliš jasné, ale jedna z teorií je, že dochází ke zvýšené koncentraci chylomikronů v krvi. Za normálních okolností se chylomikrony vytváří postprandiálně za 1–3 hodiny a z oběhu jsou odstraněny v průběhu asi 8 hodin. Pokud se však hladina triglyceridů zvedne na více než 11,3 mmol/l, chylomikrony jsou v krevním řečišti přítomny neustále. Tyto částice, které mají malou hustotu, ale jsou velmi velké, pak mohou vést k obstrukci drobných kapilár a následně i lokální ischemii. Z poškozených buněk acinů se uvolňují pankreatické enzymy, které štěpí přítomné triglyceridy na volné mastné kyseliny, které působí cytotoxické poškození buněk. Dochází zde tedy k uvolňování celé řady zánětlivých markerů a kyslíkových radikálů, celý stav pak může dospět až do obrazu akutní pankreatitidy (25, 26).

Také **genetické mutace** hrají důležitou roli v rozvoji pankreatitidy. Ovlivňují vnímavost pankreatické tkáně k poškození, stupeň rozvoje zánětu a tím i závažnost stavu, ale i to, v jaké míře se bude tvořit vazivová tkáň a zda vznikne chronická pankreatitida. Zatímco akutní pankreatitidu v této souvislosti vnímáme jako jednorázovou událost, u chronické pankreatitidy je pak celý proces kromě genetických faktorů ovlivňován i okolním životním prostředím (27). Dá se říci, že existují 4 zásadní genetické změny, které mají vliv na rozvoj a průběh onemocnění (28). Jsou jimi mutace v genu pro kationický trypsinogen (PRSS), který se nachází na 7. chromozomu a je autozomálně dominantně dědičný. Lidský trypsinogen se skládá z 3 izoform – kationický trypsinogen (PRSS1), anionický trypsinogen (PRSS2) a mesotrypsinogen. Ve vlastním genu pro PRSS1 pak bylo identifikováno několik druhů mutací, které mohou způsobit např. zvýšenou odolnost aktivovaného trypsinu k autolýze a jeho trvalou aktivaci nebo jiná mutace, která vytváří určitou strukturální změnu, která snižuje schopnost vazby inhibitoru trypsinu (29). Dále se jedná o mutaci v genu pro inhibitor tripsynu (*SPINK1*), který funguje spíše jako modifikátor onemocnění a je lokalizován na 5. chromozomu. Jak již bylo řečeno, akutní pankreatitida vzniká aktivací trávicích enzymů, zvláště trypsinu, uvnitř žlázy s následnou autodigescí (30). Za normálních okolností jsou všechny trávicí enzymy vyráběny intracelulárně ve formě neaktivních proenzymů a během intracelulárního transportu jsou pak zavzaty do struktur, které je fosfolipidovou membránou oddělují od lyzozomálních enzymů, které by vedly k jejich aktivaci (fenomén kompartmentalizace). Buňky acinů ale také produkují inhibitor trypsinu, který zabraňuje aktivaci proenzymů v pankreatických vývodech a ke změně na aktivní formy tak dochází až ve střevě. Při nedostatku inhibitoru trypsinu tedy dochází k předčasné aktivaci a autodigesci. Třetí mutací je změna v genu pro cystickou fibrózu (CFTR). Tento gen se nachází na 7. chromozomu a doposud bylo objeveno více než 1200 jeho mutací. Během cystické fibrózy dochází k výraznému zahuštění veškerých žlázových sekretů, tedy i pankreatického, a dochází tak k aktivaci enzymů a vzniku pankreatitidy při obstrukci vývodů. Jako čtvrtou mutaci pak můžeme zmínit polymorfismus genů, které řídí produkci prozánětlivých a protizánětlivých cytokinů. Jedná se zejména o IL-1, IL-6, IL-10 a TNF α , které hrají důležitou roli v aktivaci pancreatic stellate cells a ve vzniku chronické pankreatitidy (31).

Léky vyvolaná pankreatitida patří mezi vzácnější příčiny. Spíše se jedná pouze o izolované případy. Aby byla etiologie označena jako poléková, musí být splněno několik podmínek – pankreatitida vznikla během užívání určitého léku (zpravidla 3–7 dní po nasazení léku), při jeho vysazení došlo ke zlepšení klinického stavu a zaléčení onemocnění, po opětovném nasazení léku došlo k recidivě ataky akutní pankreatitidy, jiná příčina není zřejmá. Mechanismus, jakým léky způsobují poškození žlázy a vznik zánětu, není jednoznačně určený, předpokládají se však dva způsoby. Prvním je přímé toxické či imunologické poškození. Toxický vliv, který je známý např. u didanosinu nebo valproátu, se projeví až po několika měsících užívání, zatímco imunologické poškození nalezneme již po prvním měsíci užívání. Druhým způsobem je pak nepřímé poškození, vyvolané např. ischemií (32). Tyto způsoby byly samozřejmě zkoumány u jednotlivých léků, např. u tetracyklinů se předpokládá vznik toxických metabolitů, u erytromycinu zvýšení motility žlučníku a kontrakce Oddiho svěrače, u sulfonamidů se předpokládá imunitní reakce (33). Mezi

léky, které bývají jednoznačně dávány do souvislosti se vznikem akutní pankreatitidy, patří např. antibiotika (metronidazol, tetracykliny, erytromycin, rifampicin), antivirotika (didanosin), diuretika (furosemid, thiazidy), imunosupresiva (azathioprim, cyklosporin), cytostatika (merkaptopurin), antikonvulziva (valproát, karbamazepin), protizánětlivé látky (salicyláty), léky užívané při nespecifických střevních zánětech (sulfasalazin) nebo také estrogeny či tamoxifen a celá řada dalších (34).

HIV infekce může být také asociována se vznikem akutní pankreatitidy. Může se jednat o projev základního onemocnění, avšak častěji se objevuje v rámci výskytu oportunitních infekcí nebo jako reakce na podávané léky. Incidence farmaky vyvolané pankreatitidy u pacientů s HIV infekcí oproti normální populaci je mnohem vyšší, vyskytuje se asi u 40 % hlášených případů HIV (35). Nejčastějším lékem, který u těchto pacientů vyvolá akutní pankreatitidu je inhibitor reverzní transkriptázy didanosin.

Mezi další vyvolávající činitele lze zařadit i **infekce**. Existuje celá řada infekcí, které jsou dávány do souvislosti s akutní pankreatitidou. Patří mezi ně například viry (příušnice, hepatitida B, cytomegalovirus, varicella-zoster, herpes simplex), bakterie (legionelly, salmonely, mykoplazmata), houby (aspergilus) ale i parazité (škrkavky, axoplazmy).

Pankreas divisum je nejčastější vrozenou anatomickou odchylkou pankreatu. Za normálních okolností se u lidského embrya nachází dva samostatné pankreatické vývody, které během vývoje splynou do jednoho hlavního pankreatického vývodu. Takto probíhá vývoj přibližně u 90 % embryí, u zbylých 10 % však ventrální a dorzální vývod zůstávají oddělené a každý z vývodů ústí do duodena samostatně, dorzální vývod do papily minor a ventrální do papily major. Asi u 1 % z těchto jedinců se během života objeví komplikace v podobě bolestí břicha či akutní pankreatitidy.

Tupé trauma či penetrující poranění může v ojedinělých případech také vést ke vzniku akutní pankreatitidy. Poškození žlázy v takovýchto případech může být různého rozsahu a většinou se objevuje v místě kontaktu slinivky a páteře. Následné hojení pak může vést k jizvení vývodů, jejich obstrukci a ke vzniku pankreatitidy.

Kouření bývá taktéž považováno za rizikový faktor pro vznik akutní či chronické pankreatitidy, ačkoliv není přesně jasné, jakým mechanismem se tak děje (36).

Hyperkalcémie jakékoliv etiologie bývá považována za nepřilíš častou příčinu akutní pankreatitidy.

Cévní uzávěr s následnou ischemií slinivky a vznikem pankreatitidy nepatří mezi časté příčiny vzniku tohoto onemocnění. Spíše se jedná o ojedinělé případy popsané např. při SLE, tromboembolické příhodě, perioperační hypotenze nebo u hemoragického šoku.

Jako **idiopatickou** akutní pankreatitidu pak označujeme stav, kdy byly anamnesticky, laboratorně, popř. zobrazovacími metodami vyloučeny jiné možné příčiny. Celkem takto označujeme asi 30 % akutních pankreatitid.

Diagnózu akutní pankreatitidy stanovujeme na základě anamnézy, fyzikálního vyšetření, laboratorního nálezu, výsledků zobrazovacích metod a někdy i histologického vyšetření vzorku slinivky.

V **anamnéze** dominuje bolest břicha, která většinou bývá lokalizována do středního epigastria, ale stejně tak může pacient popisovat bolestivost v pravém horním břišním

kvadrantu, difuzní bolest či méně častěji bolest v levé části břicha. Bolesti při pankreatitidě biliární etiologie mohou být předcházeny žlučnickovou kolikou po požití většího množství jídla, u etylické etiologie většinou předchází abusus alkoholu 1–3 dny před nástupem bolestí. Bolest bývá trvalého charakteru, různé intenzity, trvající několik dní, charakteristickým rysem pak může být i pruhovité vystřelování bolestí do zad nebo v literatuře popisovaná úlevová poloha v předklonu či na břiše. Bezbolestná forma akutní pankreatitidy je méně obvyklá, představuje asi 5–10 % případů, a můžeme ji vidět např. u pacientů po transplantaci ledvin či u pacientů s peritoneální dialýzou. Ve více než 90 % případů jsou pak doprovodnými příznaky nevolnost a zvracení. Někdy lze pozorovat neklid, při těžkých formách pak i šokový stav.

V rámci **fyzikálního vyšetření** je nález velmi variabilní a odvisí od tíže ataky akutní pankreatitidy. Jako systémové projevy můžeme najít tachykardii, hypotenzi, zvýšenou tělesnou teplotu nebo tachypnoi s mělkým dýcháním, které je způsobeno drážděním bránice zánětlivým infiltrátem. Jsou zde i velké rozdíly v již zmiňované bolestivosti, u lehkých forem pankreatitidy může být epigastrium palpačně pouze mírně citlivé, zatímco těžké formy jsou provázeny velice intenzivní bolestí a distenzí břicha. Velmi vzácným příznakem vyskytujícím se asi u 1 % případů bývají ekchymózy, označované jako Grey Turnerovo znamení, které se manifestuje jako nafialovělé skvrny v oblasti třísel a hypogastria nebo Cullenovo znamení s podobným vzhledem, avšak v oblasti kolem pupku. Tato znamení signalizují intraabdominální krvácení či hematomy, které jsou spojkami drenovány na přední stěnu břišní a jsou negativním prognostickým faktorem. Dalším, na pohled patrným projevem, může být ikterus při biliární etiologii pankreatitidy, který je obstrukčního charakteru a je způsoben zaklíněním konkrementu ve žlučových cestách. Dále je pak samozřejmě možné objevit příznaky, které souvisí s komplikacemi pankreatitidy, např. palpovatelnou rezistenci v epigastriu při tvorbě velké pseudocysty, nebo projevy dalších klinických jednotek, které pankreatitidu vyvolaly, např. hepatomegalie u chronického etylismu, xantomata palpebrarum u hyperlipidemie nebo zduření příušních žláz při příušnicích.

Mezi další faktory, které nám pomáhají stanovit konečnou diagnózu a patří ke klíčovým ukazatelům, patří **laboratorní vyšetření**. Můžeme zde stanovovat koncentraci enzymatických i neenzymatických pankreatických produktů, ale také nespecifické zánětlivé markery. Mezi základní nabírané látky patří *sérová amyláza*. Jedná se o velmi časný marker poškození pankreatu, k elevaci dochází již po 6–12 hodinách od poškození pankreatických exokrinních buněk a stejně rychle pak dochází k normalizaci. U lehkých nekomplikovaných forem pankreatitidy trvá elevace zhruba 3–5 dnů. Je třeba zmínit, že amyláza nepatří mezi markery, které jsou specifické pro pankreatitidu a její zvýšení můžeme nalézt i řady dalších chorob. Sérová lipáza je další, avšak ne zcela rutinně nabíranou látkou. Její stanovení je nákladnější než stanovení amylázy a je možné pomocí RIA nebo komerčně vyráběných biochemických sad a výsledná hodnota se může lišit podle toho, jaká metoda byla použita. Tento nedostatek však může být kompenzován vysokou specificitou, která se pohybuje mezi 85–100 %. V klinické praxi jsou používány jak amyláza, tak lipáza, která má časnější nástup a její elevace přetrvává déle. Mezi další pankreatické enzymy, které mohou být elevovány, avšak v klinické praxi se neužívají,

patří fosfolipáza A, trypsin, karboxylester lipáza, karboxypeptidáza A a kolipáza. Neenzymatické látky, které jsou zvýšené, jsou např. PAP (pankreatitis – asociated protein). Jedná se o heat shock protein, který je za normálních okolností nedetekovatelný, avšak při akutní pankreatitidě se jeho produkce rapidně zvyšuje. I přesto se jedná o látku, která není v klinické praxi používána a neposkytuje žádné výhody oproti amyláze a lipáze. Dalším markerem by mohl být použit pro diagnostiku pankreatitidy je TAP (trypsinogen aktivující peptid). Aktivace trypsinogenu na trypsin hraje důležitou roli v patogenezi akutní pankreatitidy a TAP, který se odštěpuje právě při této reakci, by mohl být použitelný při časně detekci akutní pankreatitidy. Prokalcitonin je pak látkou signalizující přítomnost bakteriálního, parazitárního nebo mykotického zánětlivého procesu v těle, lze však použít i jako prediktor závažnosti akutní pankreatitidy, kdy jeho hladina koreluje s tíží onemocnění (37).

Mezi **zobrazovací metody**, které jsou používány v diagnostice akutní pankreatitidy, patří RTG snímek břicha, sonografické vyšetření a CT, event. MRI vyšetření. Prostý RTG snímek břicha je základní zobrazovací metodou, která je v dnešní době široce dostupná a při anamnéze bolestí břicha nám pomůže při prvním kontaktu s pacientem vyloučit náhlou příhodu břišní. RTG nález u akutní pankreatitidy nemusí být specifický a pohybuje se od normálního RTG zobrazení až po obraz ileu u velmi těžkých forem. Zcela jistě by měl být doplněn i RTG snímek hrudníku. Asi u 1/3 pacientů s akutní pankreatitidou nacházíme různé abnormality jako např. elevaci bránice, pleurální výpotek, atelektázy, aj. Sonografické vyšetření břicha poskytuje již přesnější informace ohledně lokálního nálezu na pankreatu, ale může být limitováno konstitucí pacienta či plynatostí střeva, proto se často setkáme s ne zcela uspokojivou výpovědní hodnotou tohoto vyšetření. Nález na slinivce pak opět může být různého charakteru od pouze fokálních hypoechogenních oblastí po difúzně zvětšený hypoechogenní pankreas. Přínos sonografického vyšetření spočívá tedy spíše ve vyšetření žlučových cest a případném stanovení biliární etiologie. Alternativou pak může být endosonografické vyšetření. Nejpřesnější zobrazovací metodou je kontrastní CT vyšetření břicha, které je schopné posoudit jak závažnost lokálního nálezu na pankreatu, tak rozvoj případných komplikací jako jsou např. pseudocysty. Dle CT nálezu můžeme dle Balthazar score usuzovat i na mortalitu pacientů či rozvoj komplikací. Alternativou, která však není tak dostupná jako CT je MRI, event. MRCP. Vyšetření magnetickou rezonancí poskytuje určité výhody, jako jsou např. malá nefrotoxicita kontrastní látky (gadolinium), vyšší rozlišovací schopnost tekutinových kolekcí (absces, nekróza, pseudocysta, hemoragie) nebo lepší zobrazení žlučových cest.

Ke stanovení tíže akutní pankreatitidy je v dnešní době využíváno několik skórovacích systémů, z nichž každý je založen na jiných kritériích. Z hlediska anatomického poškození žlázy, které je patrné při CT vyšetření, je používáno Balthazar score (tab. 1), které hodnotí rozsah a charakter poškození žlázy a okolní tkáň. Z hlediska vnitřního prostředí je uznávaným prostředkem Ranson score (tab. 2), které hodnotí různé parametry vnitřního prostředí v čase. Nevýhodou je však, že parametry se stanovují pouze při přijetí a následně za 48 hodin, lze tedy použít pouze v počátku onemocnění. Pokud bychom chtěli sledovat dynamiku onemocnění, je použitelné Apache II score, které můžeme stanovit kdykoliv v průběhu stonání pacienta, ale není specifické pro pankreas.

Tab. 1 Balthazar score (CT Severity index)

CT vyšetření	Body
Stupeň akutní pankreatitidy – nativní CT	
A – normální pankreas	0
B – fokální nebo difúzní zvětšení pankreatu	1
C – nehomogenní pankreas či peripankreatický zánět	2
D – zvětšený pankreas s kolekcí tekutiny v předním pararenálním prostoru	3
E – kolekce tekutiny alespoň ve dvou kompartmentech	4
Stupeň pankreatické nekrózy – CT s kontrastem	
Nekróza 0%	0
Nekróza 30% a méně	2
Nekróza 30–50%	4
Nekróza nad 50%	6

Interpretace:

CT severity index : (body stupně akutní pankreatitidy) + (body stupně pankreatické nekrózy)

CT Severity index	Mortalita	Komplikace
0–1	0%	0%
2–3	3%	8%
4–6	6%	35%
7–10	17%	92%

Tab. 2 Ranson score

Kritéria pro pankreatitidu nebilární etiologie	Body
Při přijetí	
Věk nad 55 let	1
Leukocytóza více než $16 \times 10^9 / l$	1
Glykémie více než 10 mmol/l	1
AST více než 250 IU/l (4,18 ukat/l)	1
LDH více než 350 IU/l (5,85 ukat/l)	1
48 hodin po přijetí	
Sérové kalcium pod 2 mmol/l	1
Pokles hematokrytu o více než 10%	1
Arteriální saturace O ₂ pod 60 mm Hg	1
Vzestup urey o více než 1,8 mmol/l i přes i.v. podání tekutin	1
Base Excess více než –4 mmol/l	1
Vypočtená sekvestrace tekutin více než 6l	1

Kritéria pro pankreatitidu biliární etiologie	Body
Při přijetí	
Věk nad 70 let	1
Leukocytóza více než $18 \times 10^9 / l$	1
Glykémie více než 12,2 mmol/l	1
AST více než 250 IU/l (4,18 ukat/l)	1
LDH více než 400 IU/l (6,68 ukat/l)	1
48 hodin po přijetí	
Sérové kalcium pod 2 mmol/l	1
Pokles hematokrytu o více než 10%	1
Arteriální saturace O ₂ pod 60 mm Hg	1
Vzestup urey o více než 1,8 mmol / l i přes i.v. podání tekutin	1
Base Excess více než -5 mmol / l	1
Vypočtená sekvestrace tekutin více než 4l	1

Závažnost pankreatitidy	
Skóre < 3	Nepravděpodobná těžká pankreatitida
Skóre ≥ 3	Pravděpodobná těžká pankreatitida
Mortalita	
Skóre 0–2	2%
Skóre 3–4	15%
Skóre 5–6	40%
Skóre 7–8	100%

Během akutní pankreatitidy se může rozvinout celá řada **komplikací** různé závažnosti. Některé mohou pouze komplikovat stav pacienta a prodloužit dobu jeho pobytu v nemocničním zařízení, jiné přímo ohrožují na životě. Většina komplikací se vyvine v průběhu 2–3 týdnů od začátku onemocnění. Komplikace můžeme rozdělit do tří skupin: 1. lokální na slinivce, kam zařadíme nekrózy (ať již sterilní či infikované), pseudocysty, abscesy; 2. lokální v okolí pankreatu, kam patří např. intraperitoneální krvácení, trombóza portální nebo splenické žíly, střevní ischemie, ascites, obstrukční ikerus; 3. systémové – plicní (např. atelektázy, výpotky, hypoxie, ARDS), kardiogenní (šokový stav, perikardiální výpotek, arytmie), Hematologické (DIC, TTP/HUS), gastrointestinální (krvácení, střevní ischemie), renální (azotémie, akutní selhání ledvin), metabolické (hypokalcémie, hyperglykémie, hypertriglyceridémie, acidóza), neurologické (psychózy, pankreatická encefalopatie, Purtscherova retinopatie), periferní (tukové nekrózy, artritidy) a ostatní (rabdomyolýza).

Mezi nejčastější komplikace patří nekrózy pankreatu či **infikování nekrotických částí nebo jejího blízkého okolí**, které se objevuje asi u 20 % pankreatitid (38, 39). Uvádí se, že

40–50 % nektróz je v průběhu prvních 72 hodin od svého vzniku již nesterilních a hrozí tedy vznik sepse, která patří mezi nejčastější smrtelné komplikace (40). Nejčastější patologická agens, která zde nacházíme, patří *E. Coli* (25 %), *Pseudomonas sp.* (15 %), *Staphylococcus Aureus* (15 %), *Klebsiella sp.* (10 %), *Proteus sp.* (10 %), ostatní bakteriální druhy tvoří zbytek. V největším počtu případů vzniká infekce translokací bakterií ze střevního lumen, ale hrozí i infikování při přechodné bakteriémii spojené např. se zavedením CŽK nebo při dlouhodobé katetrizaci močového měchýře. V klinickém obraze, který signalizuje infikování nektróz, nacházíme horečky, tachykardii, hypotenzi či zhoršení funkce dalších orgánů, laboratorně pak samozřejmě známky probíhajícího infektu (41). V takovýchto případech je indikována antibiotická léčba, která by měla být zahájena po ověření agens odběrem vzorku tkáně slinivky, nejlépe pod CT kontrolou. Mezi vhodná antibiotika patří taková, která mají dostatečný průnik do pankreatické tkáně. Jsou jimi např. cefalosporiny 3. generace, metronidazol, chinolony (ciprofloxacín, ofloxacín, atd.), karbapenemy (imipenem, meropenem). Nedostatečnou penetraci mají aminoglykosidy, kontraindikovány jsou pak tetracykliny, které samy mohou vyvolat pankreatitidu. Infikování nekrotických částí slinivky nezvyšuje incidenci multiorganového selhání (42) a stejně tak by nemělo být indikací k časně chirurgické nekrosectomii, která zvyšuje mortalitu pacientů (43). Z tohoto důvodu není v současných guidelines doporučována nekrosectomie v prvních dvou týdnech od začátku onemocnění a pokud je to možné, tak ani později (44, 45).

Pseudocysty patří mezi další komplikace, které můžeme vidět zhruba u 12–55 % pacientů s akutní pankreatitidou. Častěji pozorujeme výskyt u mužů, což odráží i všeobecně častější výskyt akutní pankreatitidy u tohoto pohlaví. Jedná se o tekutinovou kolekci, která má neepitelizovanou stěnu tvořenou vazivovou a granulační tkání a ve většině případů se vytváří s odstupem několika týdnů od začátku onemocnění (46). Můžeme nacházet jak solitární, tak mnohočetné pseudocysty, které častěji vidáme u pacientů s etylickou etiologií pankreatitidy, vyskytují se zde asi u 15 % případů. Lokalizace a velikost pseudocyst se samozřejmě liší případ od případu. Asi 1/3 pseudocyst bývá v hlavě žlázy, 2/3 jsou pak v ocasu, rozměry se mohou pohybovat od 2 do 30 cm. Obsah pseudocysty, pakliže není infikována, bývá vodnatý či xantochromní a obsahuje velké množství pankreatických enzymů. Patogeneze vzniku pseudocysty bývá vysvětlována tím, že během probíhajícího zánětu nebo u traumatu pankreatu dochází k porušení pankreatického vývodu a následně extravazaci pankreatického sekretu (47). Osud pseudocyst je různorodý, až 65 % se po určité době spontánně resorbuje, asi 10 % se infikuje a vzniká tedy pankreatický absces a v některých případech může dojít ke spontánnímu vyprázdnění cysty do dutiny břišní. Mezi léčebné metody patří perkutánní drenáž pod CT kontrolou, která je však spojena s vysokým procentem recidiv nebo endoskopická drenáž, která může být buď transpapilární, kdy je pseudocysta drénována do pankreatického vývodu, výkon však může být technicky náročný, nebo transmurální drenáž, kdy je založena komunikace mezi cystou a žaludkem či duodenem. Možností je samozřejmě i chirurgický výkon.

Mezi vzácnější komplikace akutní pankreatitidy patří **trombóza intraabdominálních cév (a. mesenterica)**. Mechanismus zde může být okluzivní či non-okluzivní. U non-okluzivního dochází vlivem lokálního spasmu cévy a zvýšené pohotovosti ke koagulaci k difuzní ischemizaci stěva a následně až gangréně, sepsi a možné smrti v rámci MOF (48). Roli

zde však může hrát i zvýšený intraabdominální tlak, šok a dehydratace (49). Na non-okluzivní mezenterickou ischémii je třeba myslet hlavně u těžkého průběhu onemocnění a při signifikantně zvýšených hodnotách CK a laktátu (50). Okluzivní mechanismus pak může být způsoben trombem či embolem, výsledné působení na střevo je však stejné. Jsou popisovány drobné rozdíly v klinickém obraze jednotlivých etiologií, zvláště pak v časovém intervalu nástupu potíží, nicméně základním příznakem je však difuzní neustávající bolest, která může být rezistentní na podávaná analgetika. Současně se často objevuje nevolnost a zvracení, průjmy, které přecházejí v zácpu, dále krvácení z rekta a příznaky nastupujícího šoku. Diagnóza je stanovena pomocí CT angiografie a řešení stavu je chirurgické s resekací ischemické části střeva. **Trombózy intraabdominálních žil** jsou taktéž nepříliš časté komplikace a spíše se jedná o ojedinělé případy. Nejčastěji se jedná o trombózu v. splenica, která probíhá v těsné blízkosti slinivky. Trombus se může rozšířit až do v. mesenterica superior, popř. zasahnout až do v. portae. Diagnóza je opět stanovena na základě klinického obrazu, kdy dominuje trvalá bolest a výsledků zobrazovacích metod, kdy nejdostupnější je sonografické vyšetření, které však může být limitováno konstitucí pacienta či pneumatizací střeva. Další možností je pak CT kontrastní vyšetření. Řešení je pak opět chirurgické v případě střevních infarktů či konzervativní pomocí antikoagulační terapie Heparinem (51).

Plicní komplikace u akutní pankreatitidy patří mezi nejčastější a zároveň nejvíce nebezpečné, objevují se až u 75 % pacientů a závažnost plicního nálezu u akutní pankreatitidy může být různá a kolísá od prosté hypoxie či pleurálních výpotků až po ARDS (52). Tachypnoe, lehká respirační alkalóza nebo hypoxémie je přítomna téměř u 2/3 pacientů s těžkou akutní pankreatitidou, a to již během prvních 2 dnů od přijetí do nemocničního zařízení (53). Hlavní příčinou **hypoxémie** je změna poměru ventilace/perfuze, kdy dochází k pravolevému zkratu na úrovni plicního řečiště, těmito zkraty může projít až 30 % srdečního výdeje (54). Předpokládá se, že časné přítomná hypoxémie u akutní pankreatitidy je spojena s vyšším rizikem vzniku ARDS v dalším průběhu onemocnění. V 75 % nenalzáme u prosté hypoxie žádné změny na RTG snímku plic, ve zbylých případech je spojena se změnami jako např. **plicní infiltráty či atelektázy** (cca u 15 %), pleurální výpotky (4–17%) či plicní edém (8–50 %). Plicní výpotky jsou nejčastěji levostranné (68 %), méně často oboustranné (22%) a nejdříve se vyskytují pravostranné (10 %), ve vlastním obsahu výpotků pak nacházíme vysoké hladiny amylázy (52). Na vzniku výpotků se podílí pravděpodobně dva základní mechanismy – jednak blokáda lymfatických cest prostupujících přes bránici nebo pankreatopleurální fistule, kdy vlivem zánětu může dojít k poškození duct. pancreaticus a k sekreci do pleurální dutiny (stejným mechanismem může vznikat i ascites). Dle rozsahu výpotku pak vystačíme pouze s konzervativní léčbou či musíme přistoupit k punkci, ve většině případů po zaléčení akutní pankreatitidy pak dochází ke spontánní regresi výpotků. Vznik atelektáz je pak spojen s nižší produkcí a destrukcí surfaktantu. **ARDS** je důležitou příčinou úmrtí u kriticky nemocných pacientů, jedná se o těžký stav, který se může rozvinout během několika málo dnů či dokonce hodin (55). Akutní pankreatitida nepatří mezi příliš časté příčiny rozvoje ARDS, ale naopak u velmi těžké pankreatitidy poměrně často nacházíme respirační selhání a poškození plic, které se objevuje ve 35–50 % případů (56, 57). Saturace 92 % a nižší je považována za nezávislý

prediktivní faktor závažnosti akutní pankreatitidy (58). Patofyziologie poškození plic je multifaktoriální. Aktivovaný trypsin podporuje intravaskulární koagulaci a je schopen přímo aktivovat některé složky komplementu a způsobit tak lýzu buněk. Dochází tedy k poškození plicních cév a zvýšení endoteliální permeability. Dalším faktorem je aktivovaná fosfolipáza A2. Jedná se o enzym, který je za normálních okolností aktivovaný trypsinem v duodenu a který je schopen štěpit mastné kyseliny obsažené ve fosfolipidech. Plicní surfaktant, který pokrývá alveoly a brání jejich kolapsu je z velké části složen právě z fosfolipidů (dipalmitoylfosfatidylcholin), které zde slouží jako substrát pro fosfolipázu A2. Destrukce surfaktantu bývá uváděna jako jeden z hlavních faktorů respirační insuficience při poškození plic v rámci akutní pankreatitidy. Destičky aktivující faktor je strukturální komponentou lipidových membrán a je uvolňován v závislosti na aktivaci fosfolipázy A2 (59). Ovlivňuje interakci mezi polymorfonukleáry a endoteliálními buňkami a usnadňuje průnik bílých krvinek do intersticiálního prostoru. Dále hraje důležitou roli celá řada prozánětlivých cytokinů uvolněných z pankreatu (TNF α , IL-1, IL-6, IL-8), ale i řada dalších aktivních látek jako např. MIF, NO, ICAM-1, substance P. Výsledkem všech těchto procesů je tedy vyplnění alveolů tekutinou, infiltrace intersticiálních prostorů a celkově tedy snížená plicní compliance, která se klinicky manifestuje jako refrakterní hypoxémie při změněném poměru ventilace/perfuze při pravo-levém zkratu v plicních cévách a radiologicky se projeví jako difuzní infiltrace plicního parenchymu (52).

Mezi další komplikace akutní pankreatitidy patří **akutní selhání ledvin**, které se vyskytuje zhruba u 6–16% pacientů s akutní pankreatitidou (60). Přítomnost selhání ledvin patří mezi negativní prognostické faktory, zvláště u starších pacientů a u případů s multiorgánovým selháním a lokálními komplikacemi na slinivce. Mortalita pacientů, u kterých se rozvine renální selhání je až 81% (61).

Mezi další komplikace pak patří **sekundární diabetes**, který vzniká jako reakce na poškození β buněk. Hlavní léčbou je zde samozřejmě inzulinoterapie s rozmezím glykemií 4–10 mmol/l.

Léčba akutní pankreatitidy, jako u všech, nejen interních chorob, by měla být komplexní. Její intenzita a rozsah se pak odvíjí od klinického stavu pacienta, laboratorního nálezu a tíže pankreatitidy, kterou můžeme rozdělit na lehkou, edematózní formu a těžkou, hemoragicko-nekrotizující formu. Léčba je samozřejmě individuální a nelze stanovit jednoznačný algoritmus, existuje však několik základních pilířů – volumoterapie, výživa, tlumení bolesti, diskutovaná problematika probiotik a antibiotik a další úkony specifické pro různé etiologie pankreatitidy. Volumoterapie patří mezi základní léčebné postupy, ať se jedná o lehkou či o těžkou pankreatitidu a je pravděpodobně jedním z nejdůležitějších úkonů, který zvyšuje šanci na přežití. Jak již bylo zmíněno výše, během systémové zánětlivé odpovědi dochází k produkci celé řady látek, které mimo jiné zvyšují propustnost cévní stěny a dochází tak k sekvestraci tekutin a poklesu krevního tlaku. Vstupní hypovolémie se systolickým tlakem pod 100 mm Hg byla prokázána jako negativní prognostický faktor, který koreluje s mortalitou u těžké akutní pankreatitidy (62). Úvodní objemová resuscitace zlepšuje perfuzi tkání, zmenšuje zónu ischemie a snižuje možné poškození buněk při reperfuzi. Množství podaných tekutin může být značné, ale je nutné k alespoň částečnému udržení funkčnosti mikrocirkulace (63), protože při její

nefunkčnosti dochází k ischemickým a reperfučním změnám po celém těle s následným rozvojem multiorgánového selhání, které je zodpovědné za většinu úmrtí v časně fázi pankreatitidy, tj. do 1 týdne od začátku onemocnění (64). Doporučované množství podaných tekutin je 0,5–1 ml/kg/hod.

Dalším důležitým bodem v léčbě akutní pankreatitidy je nutriční podpora. Pacienti s těžkou akutní pankreatitidou netolerují dostatečný perorální příjem, který by pokryl zvýšené požadavky hypermetabolického stavu. Katabolický stresový stav spolu se sníženým perorálním příjmem pak vede k malnutrici dále zvyšující mortalitu. Nutriční podpora pozitivně ovlivňuje průběh nemoci a snižuje počet komplikací (65). Do současné doby byla mnoha pracemi prokázána efektivita i bezpečnost parenterální i enterální výživy v léčbě těžké akutní pankreatitidy. Enterální výživa oproti parenterální je spojena se zlepšením imunitních funkcí organismu, s nižším rizikem nozokomiálních infekcí, multiorgánové dysfunkce a kratší dobou hospitalizace (66). Pacienti s těžkou akutní pankreatitidou by měli časně začít s enterální výživou (nejlépe do 24–48 hodin od přijetí), jelikož tento způsob nutriční podpory pozitivně ovlivňuje stresovou odpověď organismu a také umožňuje rychlejší rekonvalescenci. V tomto směru enterální nutriční předčila parenterální a je považována za zlatý standard nutriční podpory (65). Parenterální výživa by měla být vyhrazena pro případy, kdy enterální výživa není tolerována a objevuje se nauzea, zvracení, bolesti břicha nebo elevace jaterních testů.

Po mnoho let panoval názor, že u akutní pankreatitidy by enterální výživa měla být zajištěna cestou nasojejunální sondy, která je zavedena za Treitzovo ligamentum a nedochází tedy k takové stimulaci exokrinní funkce pankreatu, nicméně studie srovnávající použití nasojejunální a nasogastrické sondy prokázaly, že není signifikantní rozdíl v jejich použití a vzhledem k technice zavádění a ceně je častěji dávana přednost nasogastrické sondě (67). Další studie se pak věnovaly rozdílu mezi užitím oligomerních a polymerních formulí u enterální výživy. Oligomerní formule obsahují malé peptidy a středně dlouhé řetězce triglyceridů, zatímco polymerní přípravky jsou složeny z nehydrolyzovaných proteinů a dlouhých řetězců triglyceridů. Oligomerní formule mají teoreticky několik výhod. Během akutního zánětu pankreatu je snížena jeho exokrinní aktivita a je tedy produkováno menší množství enzymů, které jsou potřebné pro štěpení přijatých živin. Oligomerní formule, které nevyžadují přítomnost pankreatických enzymů, by se tedy měly resorbovat lépe než polymerní a stejně tak méně stimulují činnost pankreatu (68). Dle výsledků studií jsou oba druhy výživy stejně dobře tolerovány, oligomerní formule jsou však spojeny s nižším váhovým úbytkem, který sice není nikterak závažný, ale pohybuje se na hranici statistické významnosti (69) a stejně tak bylo prokázáno, že používání polymerních formulí gastrickou cestou, pokud jsou tolerovány pacientem, je stejně efektivní jako oligomerní formule jejunální cestou (70). Také publikovaná observační studie s podáváním dlouhodobé polymerní EN (medián 18,9 týdne) u pacientů s těžkou akutní pankreatitidou ukazuje zlepšení nutričního stavu a CT severity indexu pacientů (71). Tato data jednoznačně svědčí pro pozitivní vliv nutriční podpory u těžké akutní pankreatitidy, některé práce dokonce potvrdily bezpečnost a efektivitu časného perorálního příjmu u pacientů s lehkou akutní pankreatitidou (72), nicméně dosud chybí data, která by umožnila jednoznačné stanovení nutriční strategie u lehké akutní pankreatitidy.

U akutní pankreatitidy je dále velmi častým příznakem dyskomfort či bolest v abdominální oblasti, která nezřídka dosahuje velké intenzity a většinou je proto zapotřebí používat rychle působící a dostatečně silná analgetika. Bolest bývá spojena se stresem, vyšší dechovou frekvencí, depresemi a následně i horší rekonvalescencí pacienta s vyšším rizikem vzniku HŽT. Tlumení bolesti tedy patří mezi další důležité aspekty léčby. Mezi doporučená analgetika patří např. Petidin, Pentazocin nebo Buprenorfin, který má dostatečný analgetický efekt a zároveň nezvyšuje tonus Oddiho svěrače (73). Diskutabilní je užití morfinu, který naopak tonus Oddiho svěrače zvyšuje, nejsou však k dispozici žádné studie na lidech, které by prokázaly, že jeho užití zhoršuje průběh akutní pankreatitidy (74). Opiáty taktéž mohou posilovat již existující sníženou motilitu střev při akutní pankreatitidě, bylo by tedy výhodné užití jiná analgetika, např. NSAID, nicméně jednoznačná doporučení zatím chybí pro nedostatek studií (75). U velmi intenzivní bolesti je pak na zvážení zavedení epidurálního katetru, kdy dochází k přímému přerušení vedení nociceptivních podnětů aferentními vlákny do mozku. Bývá standardně prováděn v rozsahu Th5–L2 a je efektivní metodou, která ve většině případů nevyžaduje podávání dlejších analgetik (76). Mezi další alternativní metody k tlumení bolesti patří blokáda plexus coeliacus, která se ukázala být velmi účinná, avšak nepatří mezi standardně využívané metody u akutní pankreatitidy (77).

Probiotika jsou dle definice WHO živé mikroorganismy, které při podání v přiměřeném množství poskytují zdravotní přínos svému hostiteli. Lactobacillus a bifidobakterie jsou nejčastěji používaná probiotika. Předpokládaným účinkem je posílení rovnováhy střevních mikroorganismů. Prebiotika jsou nestravitelné složky potravin, které podporují růst nebo aktivitu střevních mikroorganismů. Zpravidla se jedná o oligosacharidy, které se v tlustém střevě stávají substrátem pro bifidobakterie. Mezi přirozená prebiotika patří např. inulin, mezi syntetická pak laktulóza. Symbiotika jsou pak kombinací probiotik a prebiotik. Do použití zmiňovaných přípravků u akutní pankreatitidy byly ještě před několika lety vkládány velké naděje, kdy očekávaným přínosem mělo být snížení komplikací a zlepšení klinického výsledku pacientů. Během posledních let probíhalo několik studií, které porovnávaly pacienty s probiotiky a s placebem. Tyto práce měli celou řadu limitací a povětšinou nevyšly významné rozdíly mezi skupinami ve výskytu komplikací či délkou hospitalizace (78, 79). Definitivní rozuzlení problému pak přinesla nizozemská studie na velkém počtu pacientů, kde bylo prokázáno zvýšení mortality a komplikací u pacientů užívajících probiotika (80). Podávání pro-, pre- či symbiotik tedy nepatří mezi doporučené postupy.

Profylaktické podávání antibiotik je taktéž velmi diskutovanou problematikou již od 70. let. Při užití antibiotik s dobrou penetrací do tkáně slinivky se předpokládalo snížení infekčních komplikací u pacientů s nekrózou prokázanou na CT. Existuje celá řada studií, které se zabývaly právě tímto tématem, avšak výsledky nejsou zcela jednoznačné, ve většině studií však vyšlo, že podávání antibiotik nesnižuje výskyt infikovaných nekrotizací ani mortalitu (81, 82). Nicméně v řadě nemocničních zařízení je i přes znalost nových dat pokračováno v profylaktickém podávání antibiotik, což je dáno jakýmsi historickým územ, zkušenostmi, ale i ekonomickým tlakem farmaceutických firem.

ERCP vyšetření patří mezi léčebné metody užívané u biliární pankreatitidy, kdy je zapotřebí uvolnit obtulované žlučové cesty např. implantováním stentu či

papilosfinkterotomií. Urgentní ERCP (do 24 h.) je indikováno v případech, že je současně přítomna i cholangitida, časné ERCP (do 72 h.) je pak prováděno u pacientů, u nichž je prokázána přítomnost lithiázy ve žlučových cestách např. sonograficky či trvání podezření na obstrukci žlučových cest (83). Následně je s odstupem 3 měsíců doporučováno provedení cholecystektomie.

Chirurgická intervence patří mezi léčebné postupy u akutní pankreatitidy pouze ve výjimečných případech jako je např. střevní infarkt nebo perforace střeva, krvácení do utiny břišní či abdominální kompartment syndrom. Přítomnost pankreatických nekrotéz není indikací k chirurgickému zásahu.

SOUHRN

Akutní pankreatitida je primárně neinfekční zánětlivé onemocnění slinivky břišní. Dle klinického stavu, laboratorních nálezů a výsledků grafických vyšetření rozeznáváme formu lehkou a těžkou. Etiologie a patofyziologie onemocnění není doposud zcela objasněna, byla popsána celá řada příčin, kdy mezi nejčastější patří pankreatitida na podkladě abuzu alkoholu či biliární etiologie. Diagnózu stanovíme na podkladě klinického obrazu, kdy ve většině případů dominuje bolest v epigastriu, dále laboratorních nálezů, kde bývá elevace CRP, amylázy a lipázy a také na základě zobrazovacích metod. Pro určení závažnosti onemocnění používáme několik skórovacích systémů (Apache II skóre, Ranson skóre, Balthazar skóre). Léčba akutní pankreatitidy je pak komplexní, zvláště je důležitý dostatečný přísun tekutin, v některých případech (např. při rozvoji pseudocyst) je nutná chirurgická intervence či ERCP vyšetření u biliární pankreatitidy.

Acute pancreatitis – etiology, diagnosis and treatment

SUMMARY

Acute pancreatitis is primarily non-infectious inflammatory disease of the pancreas. We recognize two forms of acute pancreatitis – mild and severe, the form is determined by clinical state, laboratory findings and results of imaging methods. Etiology and pathophysiology of acute pancreatitis is not known very well, but we know some basic causes of this disease – long-standing alcohol consumption and biliary stone disease cause most cases of acute pancreatitis. The classic presentation of acute pancreatitis includes abdominal pain, serum amylase, lipase and CRP levels are typically elevated and we find changes in pancreas structure in imaging methods. To determine the severity we use scoring systems (Apache II score, Balthazar score, Ranson score). The treatment of acute pancreatitis is relatively straightforward – hydration, pain control, nutrition and in some cases (pseudocyst of pancreas) can be required surgical intervention or ERCP in biliary pancreatitis.

LITERATURA

1. Zazula R., Woh P. I.: Akutní pankreatitida. *Medicína pro praxi* 4, 2005: 147–151. – 2. Gianotti L., Meier R., Lobo D. N. et al.: ESPEN Guidelines of Parenteral Nutrition: Pankreas. *Clin. Nutr.* 4, 2009: 428–435. – 3. Winsler M. C., Hall C., London N. J. M., Neoptolemus J. P.: Relationship of diagnostic serum amylase to aetiology and prognosis in acute pankreatitis. *Gut – Internat. J. Gastroenterol. Hepatol.* 33, 1992: 982–986. – 4. Bradley E. L.: Indication for surgery in necrotizing pancreatitis: a millennium review. *J. Pankreas* 1, 2000: 1–3. – 5. Ashley W. S., Perez A., Pierce E. A. et al.: Necrotizing pancreatitis. *Annals Surg.* 4, 2001: 572–580. – 6. Buchler M. W., Gloor B., Miller C. A. et al.: Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Annals Surg.* 5, 2000: 619–626. – 7. Slavin J., Ghaneh P., Sutton R. et al.: Management of necrotizing pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 4, 2001: 476–481. – 8. Flint R., Windsor J., Bonham M.: Trends in the management of severe acute pancreatitis: intervention and outcome. *ANZ J. Surg.* 5, 2004: 335–342. – 9. Karsenti D., Bourlier P., Dorval E. et al.: Morbidity and mortality of acute pancreatitis. Prospective study in a French university hospital. *Presse Med.* 16, 2002: 727–734. – 10. Nathes A. B., Curtis J. R., Beale R. J. et al.: Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Critical Care Med.* 32, 2004: 2524–2536. – 11. Mutinga M., Rosenbluth A., Tenner S. M. et al.: Banks: Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? *Internat. J. Pancreatol.* 2, 2000: 91–95. – 12. Strate T., Yekebas E., Knoefel W. T. et al.: Pathogenesis and the natural course of chronic pancreatitis. *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* 14, 2002: 929–934. – 13. Apte M. V., Pirola R. C., Wilson J. S.: Molecular mechanism of alcoholic pancreatitis. *Digestive Dis.* 23, 2005: 232–240. – 14. Vonlaufen A., Wilson J. S., Pirola R. C., Apte M. V.: Role of alcohol metabolism in chronic pancreatitis. *Alcohol Res. Health* 30, 2007: 48–54. – 15. Haber P. S., Apte M. V., Applegate T. L. et al.: Metabolism of ethanol by rat pancreatic acinar cells. *J. Lab. Clin. Med.* 132, 1998: 294–302. – 16. Gukovskaya A. S., Mouria M., Gukovsky I. et al.: Ethanol metabolism and transcription factor activation in pancreatic acinar cells in rats. *Gastroenterol.* 122, 2002: 106–118. – 17. Apte M. V., Wilson J. S., Korsten M. A.: Alcohol-related pancreatic damage: mechanisms and treatment. *Alcohol Health Res. World* 21, 1997: 13–20. – 18. Chowdhury P., Gupta P.: Pathophysiology of alcoholic pancreatitis: an overview. *World J. Gastroenterol.* 12, 2006: 7421–7427. – 19. Purohit V., Russo D., Salin M., Brown R.: Mechanism of alcoholic pancreatitis: introduction and summary of the symposium. *Pancreas* 27, 2003: 281–285. – 20. Cotton P. B., Lehman G., Vennes J. et al.: Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest. Endoscopy* 37, 1991: 383–393. – 21. Johnson G. K., Geenen J. E., Johanson J. F. et al.: Evaluation of post-ERCP pancreatitis: potential causes noted during controlled study of differing contrast media. *Gastrointest. Endoscopy* 46 (3), 1997: 217–222. – 22. Sherman S., Hawes R. H., Troiano E. P., Lehman G. A.: Pancreatitis following bile duct sphincter of Oddi manometry: utility of the aspirating catheter. *Gastrointest. Endoscopy* 38 (3), 1992: 347–350. – 23. George S., Kulkarni A. A., Stevens G. et al.: Role of osmolality of contrast media in the development of post-ERCP pancreatitis: a metaanalysis. *Digestive Dis. Sci.* 49 (3), 2004: 503–508. – 24. Sherman S.: ERCP and endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis. *Amer. J. Gastroenterol.* 89 (3), 1994: 303–305. – 25. Havel R. J.: Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia. *Advanced Internal Med.* 15, 1969: 117–154. – 26. Saharia P., Margolis S., Zuidema G. D., Cameron J. L.: Acute pancreatitis with hyperlipemia: studies with an isolated perfused canine pancreas. *Surgery* 82, 1977: 60–67. – 27. Grigorescu M., Grigorescu M. D.: Genetic factors in pancreatitis. *Romanian J. Gastroenterol.* 14 (1), 2005: 53–61. – 28. Grendell J. H.: Genetic factors in pankreatitis. *Current Gastroenterol. Reports* 5, 2003: 105–109. – 29. Gorry M. C., Gabbazadeh D., Furey W. et al.: Multiple mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with hereditary pancreatitis. *Gastroenterol.* 113, 1997: 1063–1068. – 30. Steer M. L., Meldolesi J.: The cell biology of experimental pankreatitis. *New Engl. J. Med.* 316, 1987: 144–156. – 31. Mews P., Phillias P., Fahmy R. et al.: Pancreatic stellate cell respond to inflammatory cytokines: potencional role in chronic pankreatitis. *An Internat. J. Gastroenterol. Hepatol.* 50, 2002: 535–541. – 32. Eltookhy A., Pearson N. L.: Drug-induced pancreatitis. *Canadian Pharmaceut. J.* 141 (6), 2006: 332–338. – 33. Blomgren K. B., Sundstrom A., Steineck G. et al.: A Swedish case-control network for studies of drug-induced morbidity – acute pancreatitis. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 58 (4), 2002: 275–83. – 34. Kaurich T.: Drug-induced acute pankreatitis. *Proc. (Baylor University. Medical Center)* 21, 2008: 77–81. – 35. Trivedi C. D., Pitchumoni C. S.: Drug-induced pancreatitis: an update. *J. Clin. Gastroenterol.* 39 (8), 2005: 709–16. – 36. Lindkvist B., Appelros S., Manjer J. et al.: A Prospective

Cohort Study of Smoking in Acute Pancreatitis. *Pancreatology* 8 (1), 2008: 63–70. – 37. Mofidi R., Suttie S. A., Patil P. V. et al.: The value of procalcitonin in predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: Systematic review. *Surgery* 146 (1), 2009: 72–81. – 38. Gaisano H. Y., Gorelick F. S.: New insights into the mechanisms of pancreatitis. *Gastroenterol.* 136 (7), 2009: 2040–2044. – 39. Whitcomb D. C.: Clinical practice. Acute pancreatitis. *New Engl. J. Med.* 354 (20), 2006: 2142–2150. – 40. Besselink M. G., van Santvoort H. C., Boermeester M. A. et al.: Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Brit. J. Surg.* 96 (3), 2009: 267–273. – 41. Češka R. a kol.: Interna, Naklad. Triton 2010: 415–418. – 42. Tenner S., Sica G., Hughes M. et al.: Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pankreatitis. *Gastroenterol.* 113 (3), 1997: 899–903. – 43. Mier J., Leon E. L., Castillo A. et al.: Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Amer. J. Surg.* 173, 1997: 71–75. – 44. Johnson C. D.: UK Guidelines for the management of acute pancreatitis. *An Internat. J. Gastroenterol. Hepatol.* 54 (3), 2005: 1–9. – 45. Verner J., Feuerbach S., Uhl W. et al.: Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *An Internat. J. Gastroenterol. Hepatol.* 54, 2005: 426–36. – 46. Apostolou C., Krige J. E. J., Bornman P. C.: Pancreatic pseudocysts. *South African J. Surg.* 44 (4), 2006: 148–155. – 47. D'Egido A., Schein M.: Pancreatic pseudocysts: A proposed classification and its management implications. *Brit. J. Surg.* 78, 1991: 981–984. – 48. Howard T. J., Plaskon L. A., Wiebke E. A. et al.: Non-occlusive mesenteric ischemia remains a diagnostic dilemma. *Amer. J. Surg.* 171, 1996: 405–408. – 49. Crowe P. M., Sagar G.: Reversible superior mesenteric vein thrombosis in acute pancreatitis. The CT appearances. *Clin. Radiol.* 50 (9), 1995: 628–633. – 50. Aminian A., Shamimi K., Moazami F., Jalali M., Mirsharif R.: Non-Occlusive Mesenteric Ischemia in Acute Pancreatitis. *Shiraz E-Med. J.* 8 (1), 2007: 45–48. – 51. Kumar S., Sarr M. G., Kamath P. S.: Mesenteric venous thrombosis. *New Engl. J. Med.* 23 (345), 2001: 1683–1688. – 52. Browne G. W., Pitchumoni C. S.: Pathophysiology of pulmonary complications of acute Pankreatitis. *World J. Gastroenterol.* 12 (44), 2006: 7087–7096. – 53. Ranson J. H., Rifkind K. M., Roses D. F. et al.: Objective early identification of severe acute pancreatitis. *Amer. J. Gastroenterol.* 61, 1974: 443–451. – 54. Murphy D., Packl A. I., Imrie C. W.: The mechanism of arterial hypoxia occurring in acute pancreatitis. *Quarterly J. Med.* 49, 1980: 151–163. – 55. Pastor C. M., Matthay M. A., Frossard J. L.: Pancreatitis-Associated Acute Lung Injury. *Chest* 124 (6), 2003: 2341–2351. – 56. Polyzogopoulou E., Bikas C., Danikas D. et al.: Baseline hypoxemia as a prognostic marker for pulmonary complications and outcome in patients with acute pancreatitis. *Digestive Dis. Sci.* 49, 2004: 150–154. – 57. Napolitano L. M.: Pulmonary consequences of acute pancreatitis: Critical role of the neutrophil. *Critical Care Med.* 30, 2002: 2158–9. – 58. Bracey E. E. C. L., Cook P. R. et al.: Pulse oximetry in acute pancreatitis; independent predictor of severity. *Brit. J. Surg.* 90 (1), 2003: 126. – 59. Nevalainen T. J., Gronroos J. M., Korteso P. T.: Pancreatic and synovial type phospholipases A2 in serum samples from patients with severe acute pancreatitis. *An Internat. J. Gastroenterol. Hepatol.* 34, 1993: 1133–1136. – 60. Avinash B., Kalyan N., Lakshmi A. Y. et al.: Acute renal failure in acute pancreatitis – role of pancreatic computed tomography severity index (CTSI). *Indian J. Nephrol.* 15, 2005: 14–16. – 61. Kess P., Vucicevic Z., Ratkovic-Gusic I., Fotivec A.: Acute renal failure complicating severe acute pancreatitis. *Nephron* 73, 1996: 488–489. – 62. Eckerwall G., Olin H., Andersson B. et al.: Fluid resuscitation and nutritional support during severe acute pancreatitis in the past: what have we learned and how can we do better? *Clin. Nutr.* 25, 2006: 497–504. – 63. Menger M. D., Pluschyk T., Volman B.: Microcirculatory derangements in acute pancreatitis. *J. Hepatobiliary Pancreatic Surg.* 8, 2001: 187–194. – 64. BloomT., Maisonneuve P. A. B.: Lowenfels et al.: Fatal outcome in acute pancreatitis: its occurrence and early prediction. *Pancreatol.* 1, 2001: 237–241. – 65. McClave S. A. Chang W. R., Dhaliwal D. K.: Heyland. Nutrition support in acute pancreatitis: A systematic review of the literature. *JPEN* 30, 2006: 143–156. – 66. Koretz R. L., Avenell A., Lipman T. O. et al.: Does enteral nutrition affect clinical outcome? A systematic review of the randomized trials. *Amer. J. Gastroenterol.* 102, 2007: 412–429. – 67. Eatock F. C., Chong P., Menezes N. et al.: A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pankreatitis. *Amer. J. Gastroenterol.* 2, 2005: 432–439. – 68. Spanier B. M. W., Bruno M. J., Mathus-Vliegen E. M. H.: Enteral Nutrition and Acute Pancreatitis: A Review. *Gastroenterol. Res. Practice* 2011: Article ID 857949, 9 pages, doi:10.1155/2011/857949. – 69. Tiengou L. E., Gloro R., Pouzoulet J. et al.: Semi-elemental formula or polymeric formula: is there a better choice for enteral nutrition in acute pancreatitis? Randomized comparative study. *JPEN J. Parenter Enteral Nutr.* 30, 2006: 1–5. – 70. Meier R., Ockenga J., Pertkiewicz M. et al.: ESPEN guidelines on enteral nutrition: pancreas. *Clin. Nutr.* 25, 2006: 275–284. – 71. Makola D., Krenitsky J., Parrish C. et al.: Efficacy of enteral nutrition for

the treatment of pancreatitis using standard enteral formula. *Amer. J. Gastroenterol.* 101, 2006: 2347–2355. – 72. Eckerwall G. E., Tingstedt B. B., Bergenzaun P. E., Andersson R. G.: Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery – a randomized clinical study. *Clin. Nutr.* 6, 2007: 758–763. – 73. Takeda K., Takada T., Kawarada Y. et al.: JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis. *J. Hepatobiliary Pancreatic Surg.* 13, 2006: 42–47. – 74. Toouli J., Brooke-Smith M., Bassi C. et al.: Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 17 Suppl. s1, 2002: S15–S39. – 75. Huber W., Schmid R. M.: Diagnosis and treatment of acute pancreatitis. Current recommendations. *Internist (Berl)* 52 (7), 2011: 823–830. – 76. Bernhardt A., Kortgen A., Niesel H. CH., Goertz A.: Using epidural anesthesia in patients with acute pancreatitis – prospective study of 121 patients. *Anaesthesiol. Reanim* 27, 2002: 16–22. – 77. Puylaert M., Kapural L., Zundert J. V. et al.: Pain in Chronic Pancreatitis. *Pain Practice* 11 (5), 2011: 492–505. – 78. Oláh A., Belágyi T., Pótó L. et al.: Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study. *Hepatogastroenterol.* 54, 2007: 590–594. – 79. Li Y. M.: Adjuvant therapy for probiotics in patients with severe acute pancreatitis: An analysis of 14 cases. *World Chinese J. Digestol.* 15, 2007: 302–304. – 80. Besselink M. G., van Santvoort H. C., van Santvoort H. C.: Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 371, 2008: 651–659. – 81. Jafri N. S., Mahid S. S., Idstein S. R. et al.: Antibiotic prophylaxis is not protective in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Amer. J. Surg.* 197, 2009: 806–813. – 82. Bai Y., Gao J., Zou D. W., Li Z. S.: Antibiotics prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis: an update. *Amer. J. Gastroenterol.* 105, 2010: 705–707. – 83. American Gastroenterological Association (AGA) Institute: AGA institute medical position statement on acute pancreatitis. *Gastroenterol.* 132, 2007: 2019–2021.

Adresa autora: V. Č., Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň