

VILNIAUS UNIVERSITETAS

ANDRIUS KARPAVIČIUS

**UŽDEGIMO ŽYMENŲ REIŠMĖ ANKSTYVAM ŪMINIO
PANKREATITO EIGOS PROGNOZAVIMUI:
PERSPEKTYVINIO DAUGIACENTRIO KOHORTINIO
TYRIMO REZULTATAI**

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, Medicina (06B)

Vilnius, 2015

Disertacija rengta 2011 – 2015 metais Vilniaus universitete.

Mokslinis vadovas – prof. habil. dr. Kęstutis Strupas (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B).

Mokslinis konsultantas – prof. dr. Audrius Šileikis (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B).

TURINYS

1.	SANTRUMPOS.....	5
2.	ĮVADAS.....	8
2.1	Darbo aktualumas.....	8
2.2	Darbo tikslas.....	8
2.3	Darbo uždaviniai.....	9
2.4	Darbo naujumas.....	9
2.5	Praktinė reikšmė.....	11
2.6	Ginamieji disertacijos teiginiai.....	12
3.	LITERATŪROS APŽVALGA.....	13
3.1	Ūminis pankreatitas.....	13
3.1.1	Ūminio pankreatito apibrėžimas.....	13
3.1.2	Epidemiologija.....	13
3.1.3	Rizikos faktoriai ir etiologija.....	14
3.1.4	Ūminio pankreatito klasifikacija.....	17
3.1.5	Ūminio pankreatito diagnostika.....	17
3.1.6	Ūminio pankreatito eigos fazės.....	18
3.1.7	Ūminio pankreatito tipai.....	18
3.1.8	Ūminio pankreatito komplikacijos.....	19
3.1.9	Ūminio pankreatito eigos formos.....	22
3.1.10	Pakartotinis (recidyvinis) ūminis pankreatitas.....	24
3.2	Ūminio pankreatito eigos prognozavimas.....	24
3.2.1	Pavieniai prognoziniai žymenys.....	25
3.2.2	Klinikinės skalės.....	28
3.2.3	Radiologinės skalės.....	36
3.2.4	Kombinuotos skalės.....	39
3.2.5	Kitos prognozinės sistemos.....	40
4.	DARBAI DISERTACIJOS TEMA.....	42
4.1	Straipsniai disertacijos tema.....	42
4.2	Pranešimai disertacijos tema.....	42

5.	DARBO METODOLOGIJA.....	44
5.1	Sisteminės literatūros apžvalgos metodika	44
5.2	Perspektyvinio daugiacentrio kohortinio tyrimo metodika.....	45
5.2.1	Įtraukimo į tyrimą kriterijai.....	45
5.2.2	Atmetimo kriterijai	45
5.2.3	Savanorių įtraukimo į tyrimą kriterijai.....	46
5.2.4	Tyrimai ir diagnostika	46
5.2.5	Laboratorinė dalis.....	48
5.2.6	Radiologija	49
5.2.7	Gydymas.....	50
5.2.8	Rezultatų vertinimas, statistika	50
6.	TYRIMO REZULTATAI.....	51
6.1	Sisteminės literatūros apžvalgos rezultatai	51
6.2	Perspektyvinio daugiacentrio kohortinio tyrimo rezultatai.....	52
6.2.1	Tiriamųjų charakteristika	52
6.2.1.1	Ūminiu pankreatitu sergantys pacientai.....	52
6.2.1.2	Kontrolinė grupė	55
6.2.2	KMI ir peripankreatinės nekrozės prognozinė vertė.....	56
6.2.3	Tiriamųjų žymenų palyginimas ŪP ir kontrolinėje grupėje	58
6.2.4	Tiriamųjų žymenų galimybės prognozuojant ŪP eigą.....	58
6.2.5	Tiriamųjų žymenų galimybės prognozuojant kasos bei peripankreatinę nekrozę	62
6.2.6	Tiriamųjų žymenų galimybės prognozuojant intervencijas	64
6.2.7	Tiriamųjų žymenų galimybės prognozuojant mirštamumą	65
6.2.8	Klinikinių ir radiologinių skalių galimybės prognozuojant ŪP eigą.....	66
6.2.9	Klinikinių ir radiologinių skalių galimybės prognozuojant kasos ir peripankreatinę nekrozę, intervencijas ir mirštamumą.....	67
7.	REZULTATŲ APTARIMAS	70
8.	IŠVADOS	79
9.	LITERATŪROS SĄRAŠAS	80
10.	PRIEDAI.....	101

1. SANTRUMPOS

AIDS – *angl. Acquired Immune Deficiency Syndrome*, įgytasis imuninio nepakankamumo sindromas

APACHE II – *angl. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*, ūminių fiziologinių ir lėtinių ligų įvertinimo skalė

AST – aspartataminotransferazė

AUC – *angl. Area Under the Curve*, plotas po ROC kreive

BE – *angl. Base Excess*, bazių deficitas

BISAP – *angl. Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis*, ūminio pankreatito sunkumo „lovos“ indeksas

BUN – *angl. Blood Urea Nitrogen*, kraujo šlapalo azoto kiekis

Ca – kalcis

CRP – C-reaktyvus baltymas

CTSI – *angl. Computed Tomography Severity Index*; kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas

CVS – centrinis veninis spaudimas

EPIC – *angl. Extrapancreatic Inflammation on CT*, kompiuterinės tomografijos ekstrapankreatinio uždegimo skalė

ERCP – endoskopinė retrogradinė cholangiopankreatografija

FNA – *angl. Fine Needle Asspiration*, plonos adatos aspiracinis mėginys

GKS – Glasgow komų skalė

HAPS – *angl. Harmless Acute Pancreatitis Score*, nekenksmingo ūminio pankreatito skalė

IL-1 β – interleukinas-1 beta

IL-1RA – *angl. Interleukin-1 Receptor Antagonist*, interleukino-1 receptorių antagonistas

IL-6 – interleukinas-6

IL-8 – interleukinas-8

IL-10 – interleukinas-10

IL-18 – interleukinas-18

JSS – *angl. Japanese Severity Score for acute pancreatitis*, japoniška ūminio pankreatito sunkumo skalė

K – kalis

KMI – kūno masės indeksas, kg/m^2

KPAS – kompensacinio priešūždegiminio atsako sindromas

KT – kompiuterinė tomografija

LDH – laktatdehidrogenazė

LSMUL „Kauno klinikos“ – Lietuvos Sveikatos Mokslų Universiteto ligoninė „Kauno klinikos“

LŪP – lengvas ūminis pankreatitas

MCP-1 – *angl. Monocyte Chemoattractant Protein-1*, monocitus pritraukiantis baltymas-1

MCTSI – *angl. Modified Computed Tomography Severity Index*, modifikuotas kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas

MODS – *angl. Multiple Organ Dysfunction Score*, dauginės organų disfunkcijos skalė

MOP – *angl. Mesenteric edema and peritoneal fluid on CT*, kompiuterinės tomografijos pasaitų edemos ir skysčio pilvaplovės ertmėje skalė

Na – natris

NF-kB – *angl. Nuclear Factor Kappa B*, branduolio faktorius kapa B

NPV – *angl. Negative Predictive Value*, neigiama prognostinė vertė

NYHA – *angl. New York Heart Association*, Niujorko širdies asociacija

PaO₂ – parcialinis deguonies slėgis arteriniame kraujyje

FiO₂ – deguonies kiekis įkvepiamame ore

POP – *angl. Pancreatitis Outcome Prediction*, pankreatito išeičių prognostinė skalė

PPV – *angl. Positive Predictive Value*, teigiama prognostinė vertė

PRISMA – *angl. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*, klausimai, kuriuos pageidautina paminėti sisteminėse apžvalgose ir metaanalizėse

PSI – *angl. Pancreatic Severity Index*, pankreatito sunkumo indeksas

QUADAS – *angl. Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*,
diagnostinio studijų tikslumo kokybės vertinimas

RITS – reanimacijos-intensyvios terapijos skyrius

RVUL – Respublikinė Vilniaus universitetinė ligoninė

SOFA – *angl. The Sequential Organ Failure Assessment score*, nuoseklus
organų nepakankamumo vertinimo skalė

SKS – sistolinis kraujo spaudimas

SUAS – sisteminio uždegiminio atsako sindromas

SŪP – sunkus ūminis pankreatitas

ŠSD – širdies susitraukimo dažnis

TNF- α - *angl. Tumor Necrosis Factor – α* , tumoro nekrozės faktorius - α

Tr – trombocitai

ŪIFN – ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas

ŪP – ūminis pankreatitas

VAS – vidurinis arterinis spaudimas

VMKL – Vilniaus miesto klinikinė ligoninė

VSŪP – vidutinio sunkumo ūminis pankreatitas

VUL“SK“ – Vilniaus Universiteto ligoninė „Santariškių klinikos“

ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas

2. ĮVADAS

2.1 Darbo aktualumas

Ūminis pankreatitas (ŪP) - liga, su kuria susiduria keletas specialybių gydytojai: skubios pagalbos, vidaus ligų, gastroenterologijos, intensyvios terapijos specialistai, gydytojai chirurgai, radiologai, dietologai, reabilitologai bei bendrosios praktikos gydytojai. Įvairiose šalyse sergamumas ūminiu pankreatitu skirtingas. Per metus suserga nuo 13 iki 45 asmenų 100 000 gyventojų [1]. Lietuvoje ši problema dar aktualesnė, nes sergamumas ŪP gerokai viršija kitų šalių pateikiamus duomenis ir siekia 113 atvejų 100000 gyventojų per metus [2]. Mirštamumas nuo ŪP yra 1,5-4,2%, tačiau sergant sunkiomis, komplikuotomis formomis, jis išauga net iki 30% [3-6]. Kadangi ligos eiga klastinga, komplikacijos dramatiškos ir galimos blogos išeitys, būtina, kad ūminiu pankreatitu sergantis pacientas gautų geriausią jam prieinamą medicininę pagalbą. Dažniausia ligos forma – lengvos eigos (LŪP), kai gydymui nereikia nei didelių finansinių išteklių nei labai specializuotų žinių. Tokie pacientai gali būti sėkmingai gydomi ir rajono tipo gydymo įstaigose, kai tuo tarpu vidutinio sunkumo (VSŪP) ar sunkiu pankreatitu (SŪP) sergantys privalo būti kuo anksčiau perkelti į aukštesnio lygio centrus su multidisciplinine gydytojų komanda. Paskelbta, jog centruose, kurie gydo 24 ir daugiau ūminiu pankreatitu sergančiųjų arba 14 ir daugiau sunkiu ūminiu pankreatitu sergančiųjų per metus, išgyvenamumo rezultatai geresni [7, 8]. Todėl ankstyvas ligos eigos prognozavimas išlieka labai svarbus, nes reikia kuo anksčiau numatyti kokia ligos forma sirgs konkretus pacientas.

2.2 Darbo tikslas

Disertacijos tikslas yra įvertinti laboratorinių uždegimo žymenų reikšmę ankstyvam ūminio pankreatito sunkumo prognozavimui bei palyginti ją su jau naudojamomis prognozinėmis sistemomis, kuriomis remiantis būtų galima prognozuoti ūminio pankreatito eigą, komplikacijas bei mirštamumą;

2.3 Darbo uždaviniai

1. Atlikti ir publikuoti sisteminę literatūros apžvalgą apie adipokinių prognozes galimybes sergant ŪP;
2. Įvertinti nutukimo bei peripankreatinės nekrozės įtaką ŪP eigai;
3. Nustatyti laboratorinius uždegimo žymenis, padedančius prognozuoti ūminio pankreatito eigą, kasos ir peripankreatinių audinių nekrozę, intervencijas bei mirštamumą ankstyvajame ligos laikotarpyje;
4. Palyginti tiriamųjų laboratorinių žymenų bei jau naudojamų prognozinių sistemų galimybes.

2.4 Darbo naujumas

Adipokinių prognozinių galimybes tyrinėjant ŪP pastebėtos prieš keliolika metų. Pirmosios atliktos studijos – eksperimentai su gyvūnais, dažniausiai – žiurkėmis. 2002-2007 metais publikuotos studijos, tyrusios žiurkes, nustatė statistiškai reikšmingus leptino koncentracijų skirtumus tarp kontrolinės ir ŪP grupių bei tarp ūmaus edeminio ir ūmaus nekrozinio pankreatito grupių [9-11]. Klinikinės studijos taip pat pradėtos 2002 metais, kai buvo nustatyti statistiškai reikšmingi leptino koncentracijų skirtumai tarp kontrolinės ir ŪP grupių [9]. 2007 metais analogiška studija įrodė tą patį skirtumą tirdama resistiną [12]. Nors toliau sekusios studijos nerado patikimų leptino bei adiponektino koncentracijų skirtumų tarp LŪP ir SŪP grupių [13, 14], 2009 metais adiponektino prognozinių vertė nustatant SŪP buvo įrodyta [15]. 2006-2009 metais vokiečių mokslininkų grupės publikuotos studijos nustatė jog resistinas ir visfatinas gali būti naudojami SŪP prognozavimui, o jų koncentracijos koreliuoja su intervencijų poreikiu bei ligos išėjimais [16-18]. Panašius rezultatus po metų publikavo ir dar viena mokslininkų grupė [19]. 2012-2014 metais buvo nustatyta, jog ir leptino koncentracija statistiškai reikšmingai skiriasi LŪP ir SŪP grupėse [20, 21], o resistino – ŪP bei kontrolinėje grupėje, tačiau statistiškai reikšmingų skirtumų tarp LŪP ir SŪP grupių nerasta [22].

Taigi, nors bendras adipokinių prognozines savybes tyrusių studijų skaičius atrodo nemažas, tačiau didžioji jų dalis – tai nedidelių imčių, dažnai be kontrolinių grupių ir standartizuoto ištyrimo atlikti darbai, tiriantys atskirų adipokinių prognozines galimybes. Studijos labai heterogeniškos, be to, neatitinka šiuolaikinės ŪP sampratos, diagnostikos bei ligos eigos sunkumo kriterijų, o SŪP jose dažniausiai buvo nustatomas remiantis netiesioginiais požymiais.

Paskutiniaisiais metais pasirodė nemažai publikacijų apie nutukimo bei kūno masės indekso (KMI) įtaką ŪP eigai. Manoma, jog nutukusiems pacientams vystosi ryškesnis sisteminio uždegiminio atsako sindromas (SUAS), kas įtakoja sunkesnę ŪP eigą ir blogesnes išėtis [23]. Taip pat pastebėta, jog peripankreatinių riebalų nekrozė sukelia poliorganinį nepakankamumą ir didina mirštamumą, nepriklausomai nuo to, ar pacientui yra kasos nekrozė ar ne [24]. Kadangi adipokinai gaminami riebaliniame audinyje, peripankreatinė nekrozė turėtų sukelti didelio jų kiekio atsipalaidavimą į paciento kraują. Todėl galima spėti, jog jie galėtų būti peripankreatinės nekrozės, o tuo pačiu ir SŪP prognoziniai žymenys. Tai iš dalies patvirtina ir 2015 metais publikuota studija, kuri įrodė, jog 100 ml peripankreatinės nekrozės tūris gali būti siejamas su SŪP [25]. Adipokinių ir peripankreatinės nekrozės ryšį netiesiogiai tyrė ir jau minėta vokiečių mokslininkų grupė, vadovaujama A. Schaffler. Tačiau šių studijų metodika kelia abejonių, nes nekrozių tūriai skaičiuoti nebuvo, o vertinimui naudotos tam tikros nespecifinės radiologinės skalės [16-18]. Kitos anksčiau paminėtos studijos adipokinių ir peripankreatinės nekrozės tarpusavio ryšio netyrė.

Kiek geriau ištyrinėta interleukino-6 (IL-6) prognozinė vertė. Daugelyje pasaulinių pankreatologijos centrų jis naudojamas rutiniškai ir pasižymi geromis prognozinėmis savybėmis prognozuojant tiek ligos eigą, tiek kasos bei peripankreatinę nekrozę, intervencijas ir ligos išėtis. Publikacijų gausa bei jose pateikiami panašūs rezultatai įrodo, kad IL-6 jau gali būti laikomas vienu iš rutininių prognozininių žymenų. Tačiau nereikia pamiršti, jog dauguma studijų, kaip ir adipokinių atveju, buvo atlikta iki 2012 metų, kuomet pasikeitė ŪP

klasifikacija, o SŪP kriterijai „sugriežtėjo“. Todėl natūralu, jog anksčiau nustatytos kritinės prognozines IL-6 reikšmės turi pasikeisti.

Lietuvoje ūminio pankreatito keliamos problemos nagrinėtos ir anksčiau. 2008 metais išleistoje *A. Šileikio* monografijoje „Ūminis pankreatitas“ apibendrinti senesni mūsų šalies mokslininkų darbai, be to išanalizuota didelė ūminio nekrozinio pankreatito gydymo patirtis Vilniaus Universiteto ligoninėje „Santariškių klinikos“. Pateikiami rezultatai nedaug kuo skiriasi nuo kitų centrų pateiktų duomenų [2]. Klinikinių studijų ŪP prognozavimo tema, naudojant adipokinus, mūsų šalyje nėra atlikta. Kiek plačiau tyrinėtos tik IL-6 prognozines galimybes. 2010 metais publikuotos dvi *Ž. Dambrausko ir kt.* studijos, kurios nustatė kritines IL-6 reikšmes, prognozuojant SŪP, kasos nekrozę, jos infekciją, intervencijų poreikį bei mirštamumą [26, 27]. Abi studijos atliktos iki 2012 metų, todėl natūralu, jog jose neišskirta VSŪP grupė; be to, netirtas IL-6 ir peripankreatinių nekrozių ryšys.

Įvertinus aukščiau minėtus teiginius, akivaizdu, jog adipokinių prognozines savybes kol kas atskleistos nepakankamai, o žinias apie IL-6 galimybes reikia atnaujinti. Todėl nutarėme inicijuoti naują studiją, kurioje laikantis šiuolaikinio ŪP diagnostikos ir klasifikacijos algoritmo, įvertinome iš karto visų adipokinių bei IL-6 prognozines galimybes, bei nustatėme peripankreatinės nekrozės, kaip pagrindinio adipokinių šaltinio, reikšmę ŪP eigai.

2.5 Praktinė reikšmė

Šis darbas prisideda prie pasauliniu mastu vykdomos ŪP prognozinių žymenų paieškos, kuri siekia kaip galima anksčiau diagnozuoti sunkų ūminį pankreatitą. Ankstyvas ir tinkamas gydymas leistų sumažinti SŪP komplikacijų skaičių bei mirštamumą nuo šios ligos. Taip pat norima palengvinti nespacializuotose gydymo įstaigose dirbančių medikų darbą, padedant jiems kuo anksčiau teisingai įvertinti paciento, sergančio ŪP, būklę. Tai tiesiogiai siejasi su optimalios tolimesnės tokio paciento gydymo vietas

parinkimu. SŪP sergantys pacientai kuo anksčiau privalo būti pervežami į centrus, kurie 24 valandas per parą gali užtikrinti intensyvios terapijos, hemodiafiltracijos, intervencinio radiologo, endoskopusotojo, chirurgo bei dietologo paslaugas [28]. Tuo tarpu LŪP sergantieji sėkmingai gali būti gydomi ir žemesnio lygio gydymo įstaigose, kur jų gydymo kaštai yra ženkliai mažesni.

2.6 Ginamieji disertacijos teiginiai

1. Didesnis KMI ir peripankreatinės nekrozės tūris gali būti siejami su sunkesne ŪP eiga.
2. IL-6 ir resistinas yra potencialūs ankstyvi ŪP eigos žymenys.
3. Adipokinai, IL-6 ir CRP neprilygsta BISAP prognoziniai sistemai universalumu, prognozuojant ūmaus pankreatito eigą, kasos ir peripankreatinės nekrozės išsivystymą, intervencijas bei mirštamumą.

3. LITERATŪROS APŽVALGA

3.1 Ūminis pankreatitas

3.1.1 Ūminio pankreatito apibrėžimas

Ūminis pankreatitas - tai ūminis kasos uždegimas, kurio metu aktyvuojami kasos ląstelėse esantys proteoliziniai fermentai, sąlygojantys kasos virškinimą, intersticinių riebalų nekrozę bei nekrozinę vaskulitą. Procesas gali apsiriboti kasa arba išplisti į aplinkinius audinius, sukelti organų nepakankamumą ir net mirtį [29].

3.1.2 Epidemiologija

Civilizuotose šalyse ūminiu pankreatitu per metus suserga nuo 13 iki 45 asmenų 100 000 gyventojų [1]. Lietuvoje sergamumas didesnis, Sveikatos informacijos centro 2006 metų duomenimis ŪP sirgo 113 iš 100 000 Lietuvos gyventojų [2]. Remiantis didelėmis epidemiologinėmis studijomis mirštamumas nuo ŪP siekia 1,5-4,2%, tačiau sergant sunkiomis, komplikuotomis formomis, pvz. esant infekuotai nekrozei, jis išauga iki 30% [3-6].

Duomenys apie ŪP paplitimą tarp skirtingų lyčių prieštaringi. Yra teiginių, jog bendras sergamumas ŪP yra beveik vienodas tarp vyrų ir moterų [1], kiti autoriai teigia, jog santykis tarp vyrų ir moterų yra 1,9 [30]. Moterys dažniau serga tulžies akmenligės sukeltu ŪP, taip pat joms būdingesnis po ERCP (endoskopinė retrogradinė cholangiopankreatografija) išsivystęs, autoimuninis ir idiopatinis pankreatitai. Tuo tarpu alkoholio vartojimo sukeltas ŪP būdingesnis vyrams. Manoma, jog lyčių ir amžiaus skirtumus tarp geografinių regionų lemia skirtinga ŪP etiologija [1]. Nedaug žinoma apie rasinius sergamumo ŪP skirtumus, tačiau pastebėta, jog juodaodžių populiacijose sergamumas alkoholio sukeltu ŪP yra 2-3 kartus didesnis, lyginant su baltaodžiais [1, 31]. Stebimas sergamumo ŪP didėjimas ir vaikų populiacijoje; dažniausiai serga vyresni nei penkių metų vaikai, o pagrindinės priežastys yra biliarinės sistemos ligos, pašalinis vaistų poveikis, autoimuninės ligos bei traumos [32].

Lietuvoje ŪP taip pat dažniau serga vyrai (santykis 1,4:1), o pagrindinė ūminio nekrozinio ŪP priežastis – alkoholis (57,9%) [2].

3.1.3 Rizikos faktoriai ir etiologija

Išskiriama keletas faktorių, kurie sukelia ūminį pankreatitą. Dažniausi jų – tulžies akmenligė ir alkoholio vartojimas. Kitos priežastys yra žymiai retesnės.

Biliarinis pankreatitas įvairių autorių duomenimis sudaro 26,9-55,7% visų ŪP [4, 30, 33-35]. Jis nustatomas tada, kai tulžies akmenligė yra patvirtinta bent vienu vaizdiniu tyrimu (sonoskopija, kompiuterinė tomografija, magnetinio rezonanso cholangiografija ar endosonoskopija). Vienas iš biliarinio pankreatito žymenų yra bendro tulžies latako išsiplėtimas, nustatomas aukščiau išvardintais tyrimais (jaunesniems nei 75 metai pacientams – virš 8 mm, vyresniems – virš 10 mm) [36]. Taip pat galima remtis laboratoriniais tyrimais (alanininė aminotransferazė >60-100U/L arba bendras bilirubinas >39,3 μmol/l) [30, 33-36].

Alkoholinis pankreatitas – sudaro 10,0-33,5 % visų ŪP [4, 30, 33-35]. Diagnozė nustatoma remiantis patvirtintu alkoholio vartojimu ir metaboliniais sutrikimais su/be tulžies/tulžies latakų akmenlige. Nustatant diagnozę, reikėtų patvirtinimo, jog pacientas jau kurį laiką piktnaudžiauja alkoholiu, o kasdieninis alkoholio suvartojimas turėtų būti bent 80ml per parą likus 24 val. iki simptomų pradžios [35].

Hipertriglicerideminis pankreatitas – nustatomas, kai trigliceridų koncentracija kraujyje viršija 11,3μmol/l; sudaro apie 10,4% visų ŪP [35].

Idiopatiniis ŪP – šiek tiek senesnėse studijose sudarė ženklią visų ŪP dalį, net iki 36,5 % [4]. Tobulėjant diagnostikai – radiologiniams ir laboratoriniams tyrimams – grupė po truputį mažėja, nes tiksliau nustatomos kitos ŪP priežastys. Šiuo metu daugumoje studijų jis sudaro tik apie 12,7-19,5% [30, 34, 35].

ŪP po ERCP – ūminis pankreatitas yra dažniausia ERCP komplikacija. 2015 metais publikuota metaanalizė skelbia, jog ŪP dažnis po ERCP siekia 9,7%, o mirštamumas – 0,7% [37].

Vaistų sukeltas ŪP – nors yra studijų, skelbiančių jog toks pankreatitas sudaro 3-5% visų ŪP [38], ši diagnozė yra sunkiai įrodoma. Tiesioginis ryšys tarp ŪP ir vaistinio preparato paprastai nustatomas ne daugiau kaip 6% pacientų, kuriems įtariamas vaistų sukeltas ŪP [39]. Dauguma publikacijų tėra tik pavienių atvejų pristatymai su nevienodais ŪP diagnostikos kriterijais ir neatmestomis kitomis ŪP priežastimis. 2007 metais *Badalov ir kt.*, remdamiesi literatūroje paskelbtais atvejų pristatymais, publikavo apžvalgą, kurioje visi galimai ŪP sukeliantys preparatai buvo suskirstyti į penkias kategorijas (1 lentelė) [40]. Tačiau dėl atsirandančių naujų preparatų šią klasifikaciją reikia nuolat atnaujinti.

1 lentelė. Vaistų, galimai sukeliančių ŪP, klasifikacija

Klasė	Apibūdinimas	Vaistų pavyzdžiai
I a klasės preparatai	Bent vienas atvejo pristatymas, įrodytas pakartotinis poveikis, atmestos kitos ŪP priežastys	Kodeinas, cytarabinas, dapsonas, enalaprilis, furosemidas, izoniazidas, metronidazolis, simvastatinas, tetraciklinas ir kt
I b klasės preparatai	Taip pat kaip I a, tik kitos ŪP priežastys neatmestos	Amiodaronas, azatioprinas, deksametazonas, ifosfamidas ir kt
II klasės preparatai	Mažiausiai keturi atvejų pristatymai su atitinkamu latentiniu periodu bent 75% atvejų	Acetaminofenas, klozapinas, eritromicinas, propofolis, tamoksifenas ir kt.
III klasės preparatai	Mažiausiai du atvejų pristatymai, tačiau nėra įrodytas pakartotinis poveikis arba nėra atitinkamo latentinio periodo	Alendronatas, karbamazepinas, ceftriaksonas, klaritromicinas, ciklosporinas, hidrochlorotiazidas, metforminas ir kt.
IV klasės preparatai	Vienas atvejo pristatymas, pakartotinis poveikis neįrodytas	Ampicilinas, cisplatina, kolchicinas, ciklofosfamidas, diklofenakas ir kt.

Infekcinės ligos ir toksinai – parotito, Koksaki, hepatito B, citomegalo, herpes simplex ir juostinės pūslelinės virusai, ŽIV, taip pat Mycoplasma, Legionela, Leptospira, Salmonela, Aspergillus, Toksoplazma ir kitos bakterijos gali sukelti ŪP [39].

Nutukimas - nuolat daugėja įrodymų, jog nutukusių pacientų ŪP išeitys yra blogesnės nei sergančiųjų, kurių KMI normalus [41, 42]. Naujausios

publikacijos, tame tarpe ir 2012 metais publikuota metaanalizė teigia, jog nutukusiems pacientams dažniau vystosi SŪP, lokalsios ir sisteminės komplikacijos, jie dažniau miršta [23, 43]. Tikslus to mechanizmas nėra aiškus.

Visa riebalinį žmogaus organizmo audinį galima suskirstyti į visceralinį ir poodinį. Nors poodinis riebalinis audinys sudaro apie 80%, „pavojingesniu“ laikomas visceralinis poodinis audinys, nes jis metaboliškai aktyvesnis [44-46] ir didesnis jo kiekis siejamas su SŪP [47]. Uždegimo ir nekrozės metu iš jo gali atsipalaiduoti dideli kiekiai adipokinių ir proinflammatoriinių citokinių (IL-6, TNF- α , MCP-1), kurie dalyvauja vystantis SUAS [48-51]. Paradokslu, tačiau atrodo, jog nutukę pacientai išskiria mažiau antiinflammatoriinių citokinių, pvz. IL-10 [52, 53]. Todėl galima spėti, jog nutukusiems pacientams vystosi ryškesnis SUAS, kas įtakoja sunkesnę ŪP eigą ir blogesnes išėtis [23]. Pastebėta, jog peripankreatinių riebalų nekrozė sukelia poliorganinį nepakankamumą ir didina mirštamumą, nepriklausomai nuo to, ar pacientui yra kasos nekrozė ar ne [24].

Rūkymas – 2015 metais publikuota metaanalizė teigia, jog rūkymas yra potencialus alkoholio sukulto, idiopatinio ir vaistų sukulto ŪP rizikos veiksnys, o su biliarinio pankreatitu ryšio neturi. Tabako poveikis – neabejotinas: kiekviena dešimtis kasdien surūkytų cigarečių ŪP riziką padidina 40% [54]. Panašius duomenis pateikia ir kita 2015 metais publikuota metaanalizė – rūkančių ir anksčiau rūkusių rizika susirgti ŪP didesnė, o ar rūkymo metimas šią riziką sumažina – kol kas neaišku. Be to, kada nors rūkę asmenys turi didesnę tikimybę susirgti recidyviniu ŪP [55]. Pastebėta, jog daug rūkančių ir išgeriančių 400 g ir daugiau gryno alkoholio per mėnesį žmonių rizika susirgti ŪP išauga daugiau nei keturis kartus [56].

Cukrinis diabetas – teigiama, jog antro tipo cukrinis diabetas padidina riziką susirgti ŪP 1,84-2,89 karto [57-61]. Be to, eksperimentiniuose darbuose nustatyta, jog diabetas sąlygoja mažesnę limfocitų kiekį ir didesnę IL-6 koncentraciją kraujyje, o tai skatina SUAS ūminio pankreatito metu [62].

Vyriška lytis, amžius >65 metų ir lėtinių ligų skaičius taip pat yra rizikos faktoriai sirgti SŪP [63].

3.1.4 Ūminio pankreatito klasifikacija

Ilgą laiką klinikinėje praktikoje buvo naudojama 1992 metais JAV vykusiame ūminio pankreatito simpoziume priimta ŪP klasifikacija. Ją sukūrė 40 tarptautiniu mastu pripažintų ūminio pankreatito ekspertų iš 15 šalių. Kadangi simpoziumas vyko Atlantoje, klasifikacija vadinama Atlantos klasifikacija [64]. Šis sutarimas pagal klinikinę ligos eigą išskyrė du ŪP tipus - lengvas ŪP ir sunkus ŪP, taip pat apibrėžė tokias sąvokas kaip ūminė skysčio sankaupa, kasos nekrozė, ūminė pseudocista ir kasos pūlinys. Bėgant laikui tobulėjo diagnostikos metodai ir priemonės, gerėjo supratimas apie ŪP ir organų nepakankamumo patofiziologiją, todėl minėtą klasifikaciją reikėjo atnaujinti. Paskutinį kartą klasifikaciją atnaujino darbo grupė, sudaryta iš vienuolikos nacionalinių ir tarptautinių kasos ligų asociacijų narių. Tai įvyko 2012 metais ir ši atnaujinta klasifikacija dabar laikoma visuotinai pripažintu sutarimu [65]. Ji aiškiai apibrėžė ŪP diagnostiką, tipus, eigos fazes, komplikacijas bei sunkumo laipsnius, kurie ir bus aptariami žemiau.

3.1.5 Ūminio pankreatito diagnostika

Remiantis 2012 metais priimtu sutarimu, norint nustatyti ūminio pankreatito diagnozę, yra būtini bent du iš trijų kriterijų:

1. Ūminis, pastovus skausmas epigastriume, dažnai plintantis į nugarą.
2. Lipazė (arba amilazė) paciento kraujo serume normą viršija bent tris kartus
3. Charakteringi ūminiam pankreatitui radiniai atlikus pilvo organų kompiuterinę tomografiją su kontrastavimu, rečiau – magnetinio rezonanso tomografiją ar pilvo organų sonoskopiją

Jei pacientui yra tipiniai ūminio pankreatito skausmai, tačiau serumo lipazė ir/arba amilazė neviršija normos tris kartus, diagnozės patvirtinimui reikalingas vienas iš aukščiau minėtų radiologinių tyrimų. Tokia situacija galima, jei pacientas atvyksta į gydymo įstaigą ne pirmą ligos parą, kai lipazės/amilazės koncentracija kraujyje jau yra sumažėjusi. Jei ūminio pankreatito diagnozė yra nustatoma remiantis tipiniais skausmais ir kasos

fermentų koncentracijos padidėjimu, pilvo organų kompiuterinė tomografija su kontrastavimu priėmimo skyriuje nereikalinga.

3.1.6 Ūminio pankreatito eigos fazės

Paprastai išskiriamos dvi ūminio pankreatito eigos fazės – ankstyva ir vėlyva.

Ankstyva fazė – dažniausiai apima pirmąją ligos savaitę, tačiau gali ir užsitęsti. Būdinga tiek LŪP, tiek VSŪP ir SŪP sergantiems pacientams. Uždegimas kasos audinyje aktyvina citokinų kaskadą, o tai kliniškai pasireiškia SUAS. Ankstyvai fazei būdinga pireksija, tachikardija, tachipnėja, kardiovaskulinis bei inkstų nepakankamumas. Vėliau pradeda vyrauti priešūždegiminiai mediatoriai, vystosi kompensacinis priešūždegiminio atsako sindromas (KPAS) – prasideda vėlyva ligos fazė.

Vėlyva fazė – kol kas iširta daug mažiau nei ankstyva fazė. Akivaizdu, jog ji būdinga tik VSŪP ir SŪP sergantiems pacientams, nes LŪP grupės pacientai paprastai pasveiksta per pirmąją savaitę. Jei vyrauja KPAS, šioje fazėje didėja kasos nekrozės infekcijos rizika. Taip pat progresuoja lokali komplikacija, organų nepakankamumas, gali vystytis sepsis. Vėlyva fazė tęsiasi ilgai, gali užtrukti kelis mėnesius ir baigtis paciento pasveikimu arba mirtimi [2, 65, 66].

3.1.7 Ūminio pankreatito tipai

Išskiriami du ŪP tipai – intersticinis-edeminis ir nekrozinis.

Intersticinis-edeminis – remiantis literatūra, toks pankreatitas sudaro apie 80-90% visų ŪP [67]. Šiems pacientams pasireiškia difuzinė (rečiau lokali) kasos edema. Atlikus KT su kontrastavimu kasa kontrastą kaupia tolygiai, stebimi neišreikšti uždegiminiai pokyčiai ir/ar skysčio sankaupos peripankreatiniuose audiniuose. Nekrozės nėra. Kliniškai simptomai paprastai regresuoja per savaitę, todėl intersticinio-edeminio pankreatito diagnozės patvirtinimui KT tyrimas nebūtinus [65, 67, 68].

Nekrozinis – kasos ir/ar peripankreatinių audinių nekrozė išsivysto 5-10% visų sergančiųjų ŪP. Nekrozės plotai KT vaizduose kontrastuoja silpniau

dėl sutrikusios audinių perfuzijos. Dažniausiai nekrozė stebima ir kasoje, ir peripankreatiniuose audiniuose; rečiau – tik peripankreatiniuose audiniuose, rečiausiai – tik kasoje [65, 67].

Izoliuota peripankreatinė nekrozė, sergant ŪP, pirmą kartą buvo aprašyta dar 1989 metais [69]. Apie jos įtaką ŪP eigai – duomenys prieštaringi. Pastebėta, jog peripankreatinių riebalų nekrozė sukelia poliorganinį nepakankamumą ir didina mirštamumą, nepriklausomai nuo to, ar pacientui yra kasos nekrozė ar ne [24]. Kita studija teigia, jog pacientai, kuriems yra tik izoliuota neinfekuota peripankreatinių riebalų nekrozė patiria mažiau komplikacijų, intervencijų bei pasižymi geresnėmis išėjimais nei tie, kuriems yra kasos nekrozė [70].

Infekuota nekrozė – nekrozė gali išlikti sterili arba infekuota. Infekuota nekrozė dažniausiai išsivysto praėjus savaitei ar dar vėliau nuo ligos pradžios. Infekciją galima įtarti atlikus KT ir nustatčius dujų sankaupas kasos ir/ar peripankreatiniuose audiniuose arba nustatčius bakterijas/grybelius plonos adatos aspiracinėje medžiagoje, dažant Gramo būdu. Tačiau reikia prisiminti, kad ne visada plonos adatos aspiracinis mėginys bus teigiamas net ir esant nekrozės infekcijai ir atvirkščiai, todėl būtina koreliacija su klinicine būkle [65, 67, 71]. Pacientams, kuriems infekuojasi peripankreatinė nekrozė, ŪP išėjys yra tokios pat blogos, kaip ir tiems, kuriems infekuojasi kasos nekrozė [70].

3.1.8 Ūminio pankreatito komplikacijos

ŪP komplikacijoms priklauso lokaliai ir sisteminės komplikacijos bei organų nepakankamumas

Lokaliai komplikacijos: ūminė peripankreatinė skysčio sankaupa, kasos pseudocista, ūmi nekrozinė sankaupa ir apribota nekrozė. Taip pat priklauso gastrostazė, blužnies ir vartų venos trombozė, storosios žarnos nekrozė.

Ūminė peripankreatinė skysčio sankaupa – formuojasi ankstyvoje fazėje, siejama su intersticiniu-edeminiu ŪP; sankaupos gali būti daugybinės; atlikus KT su kontrastavimu sankaupa neturi aiškios sienelės, yra homogeniška; dažniausiai išlieka sterili ir rezorbuojasi savaime; jei per 4 savaites sankaupa nesirezorbuoja ir įgyja aiškia sienelę – formuojasi pseudocista [67, 72, 73].

Kasos pseudocista – skysčio sanakaupa peripankreatiniuose audiniuose; formuojasi vėlai, ne anksčiau nei 4 savaitės nuo ŪP pradžios; ją riboja aiški sienelė, spindyje nėra kietosios dalies; susiformuoja esant kasos latako ar jo šakų pažeidimui.

Ūmi nekrozinė sanakaupa – tokia sanakaupa, kuri pirmas keturias ligos savaites turi ir skysčio, ir nekrozinio audinio. Nekrozė gali būti kasos, peripankreatinių audinių arba mišri; tokios sanakaupos irgi gali būti daugybinės [67].

Apribota nekrozė – tai inkapsuluota kasos ir/ar peripankreatinė nekrozė, kuri turi aiškiai išreikštą uždegiminę sienelę. Paprastai formuojasi ne anksčiau kaip 4-ą ūmaus nekrozinio pankreatito savaitę, gali būti daugybinės ir lokalizuotis atokiau nuo kasos [67].

Infekuota nekrozė – tai infekuota ūmi nekrozinė sanakaupa arba apribota nekrozė.

Visas išvardintas lokalias komplikacijas reikėtų įtarti, jei pacientui nepraeina ar atsinaujina pilvo skausmai, didėja organų nepakankamumas, atsiranda sepsio požymių. Šie požymiai – indikacija atlikti pilvo KT su kontrastavimu [67].

Sisteminės komplikacijos - jau esamų lėtinių ligų (koronarinės širdies ligos, lėtinių plaučių ligų, cukrinio diabeto ir kt.) paūmėjimas, indukuotas ūminio pankreatito. Svarbu suprasti, jog skirstant ŪP pagal eigos sunkumą, nuolatinis organų nepakankamumas, susijęs su ŪP epizodu, neturėtų būti traktuojamas kaip sisteminė komplikacija [67].

Organų nepakankamumas – vertinimui siūloma naudoti modifikuotą Marshall skalę [74], kuri vertina tris organų sistemas: kvėpavimo, kardiovaskulinę bei šlapimo išskyrimo (2 lentelė). Galima naudoti ir SOFA skalę (*angl. The Sequential Organ Failure Assessment score*, nuoseklus organų nepakankamumo vertinimo skalė) [75], kuri papildomai vertina neurologinę ir kraujodaros sistemas bei kepenų būklę (3 lentelė). Organo nepakankamumas traktuojamas tada, kai pacientas surenka du ir daugiau vienos organų sistemos balų. Jei organo nepakankamumas tęsiasi mažiau nei

48 valandas, tai vertinama kaip laikinas organo nepakankamumas; jei užsitęsia virš 48 valandų – nuolatinis organo nepakankamumas [67].

2 lentelė. Modifikuota Marshall skalė organų nepakankamumui vertinti

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

PaO₂ - parcialinis deguonies slėgis arteriniame kraujyje; FiO₂ - deguonies kiekis įkvepiamame ore; SKS – sistolinis kraujo spaudimas

3 lentelė. SOFA skalė organų nepakankamumui vertinti

Organų sistema	Balai				
	0	1	2	3	4
Kardio vaskulinė	Nėra hipotenzijos	VAS <70 mmHg	Dopaminas ar dobutaminas	Dopaminas >5 μg/kg/min; adrenalinas ar noradrenalinas <0,1 μg/kg/min	Dopaminas >15 μg/kg/min; adrenalinas ar noradrenalinas >0,1 μg/kg/min
Kvėpavimo (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	400-300	300-200	200-100	≤100
Šlapimo išskyrimo (kreatininas μmol/l)	<100	100-200	200-350	350-500	>500
Neurologinė (GKS)	15	14-13	12-10	9-7	≤6
Kraujodaros (Tr x 10 ⁹)	>150	150-100	100-50	20-50	≤20
Kepenų (bilirubinas μmol/l)	<20	20-60	60-120	120-240	>240

VAS - vidurinis arterinis spaudimas; PaO₂ - parcialinis deguonies slėgis arteriniame kraujyje; FiO₂ - deguonies kiekis įkvepiamame ore; GKS – Glasgow komų skalė; Tr – trombocitai

Be to, iki 32% ŪP pacientų pasireiškia ir ekstrapankreatinės infekcinės komplikacijos. Dažniausios jų – kvėpavimo takų infekcija (9,2%) ir bakteremija (8,4%). Tačiau šios komplikacijos ŪP sunkumo ir mirtingumo neapsprendžia [76].

3.1.9 Ūminio pankreatito eigos formos

2012 metų sutarime labai aiškiai išskiriamos trys ŪP eigos formos, ypač didelį dėmesį skiriant organų nepakankamumui (4 lentelė).

Lengvas ūminis pankreatitas (LŪP) – tai toks ŪP, kai pacientui nepasireiškia organų nepakankamumas ir nėra lokalių ir/ar sisteminių komplikacijų. Tokie pacientai paprastai pasveiksta per ankstyvąją ligos fazę, todėl pilvo organų KT paprastai neatliekama, o mirštamumas yra ypač žemas [67, 68].

Vidutinio sunkumo ŪP (VSŪP) – pacientui pasireiškia laikinas organų nepakankamumas ir/arba lokalių ir sisteminių komplikacijų, tačiau nėra nuolatinio organų nepakankamumo. Dauguma šios grupės pacientų gali pasveikti per 2-3 savaites be didesnių chirurginių intervencijų, o mirštamumas yra žymiai mažesnis nei sergant sunkiu ŪP [67, 77, 78].

Sunkus ūminis pankreatitas (SŪP) – pacientui yra nuolatinis vieno ar kelių organų sistemų nepakankamumas. Paprastai tokiems pacientams būna ir viena ar kelios lokalių komplikacijos. Jei organų nepakankamumas atsiranda pirmosiomis paromis (ankstyvoje fazėje), tai 36-50% tokių pacientų miršta [79-81]. Pacientų, kuriems yra nuolatinis organų nepakankamumas ir infekuota nekrozė, mirštamumas ypač aukštas [82].

4 lentelė. Ūminio pankreatito eigos formos pagal atnaujintą Atlantos klasifikaciją

	Lengvas ūminis pankreatitas LŪP	Vidutinio sunkumo ūminis pankreatitas VSŪP	Sunkus ūminis pankreatitas SŪP
Organų nepakankamumas	Nėra	Laikinas	Nuolatinis
	ir	ir/arba	ir
Lokalių ir sisteminių komplikacijų	Nėra	Yra	Gali būti

Taigi, jei pacientui atvykus į gydymo įstaigą negalima patvirtinti, jog jis serga lengvu ūminiu pankreatitu (t.y. jam yra organų nepakankamumas), toks pacientas turėtų būti gydomais kaip potencialiai sergantis SŪP. Būklė pakartotinai vertinama praėjus 48 valandoms – jei organų nepakankamumas regresuoja, būklė perkvalifikuojama į VSŪP. Dar kartą būklė turi būti įvertinama ir, jei reikia, perkvalifikuojama maždaug po 7-ių ligos parų, atlikus pilvo KT, kurios metu nustatomos lokaliai komplikacijos.

Tais pačiais 2012 metais pasirodė dar viena, lemiančiais veiksniais pagrįsta, ŪP eigos klasifikacija [83]. Ji šiek tiek skiriasi nuo atnaujintos Atlantos klasifikacijos ir yra paremta lokalių (sterili ir infekuota kasos bei peripankreatinių audinių nekrozė) ir sisteminių (organų nepakankamumas) veiksnių buvimu. Tokiu būdu yra išskiriamos keturios ŪP eigos formos (5 lentelė):

Lengvas ŪP – nėra kasos ir peripankreatinių audinių nekrozės bei organų nepakankamumo.

Vidutinio sunkumo ŪP – yra sterili kasos ir/ar peripankreatinių audinių nekrozė ir/ar laikinas organų nepakankamumas.

Sunkios eigos ŪP – yra arba infekuota kasos/peripankreatinė nekrozė arba nuolatinis organų nepakankamumas.

Kritinės eigos ŪP – yra infekuota kasos/peripankreatinė nekrozė ir nuolatinis organų nepakankamumas.

5 lentelė. Ūmaus pankreatito eigos formos pagal lemiančius veiksnius

	Lengvas ūminis pankreatitas LŪP	Vid. sunkumo ūminis pankreatitas VSŪP	Sunkus ūminis pankreatitas SŪP	Kritinės eigos ūminis pankreatitas
Kasos ir/ar peripankreatinė nekrozė	Nėra	Sterili	Infekuota	Infekuota
	ir	Ir/arba	arba	ir
Organų nepakankamumas	Nėra	Laikinas	Nuolatinis	Nuolatinis

Pagrindinis skirtumas tarp šių dviejų klasifikacijų yra tas, jog atnaujinta Atlantos klasifikacija nelaiko infekuotos kasos ir/ar peripankreatinės nekrozės

ŪP sunkumą apsprendžiančiu veiksnium. Natūralu, jog šios dvi klasifikacijos literatūroje yra lyginamos tarpusavyje [84-86], tačiau duomenų, įrodančių vienos ar kitos klasifikacijos privalumus kol kas yra aiškiai per mažai. Tačiau jau yra siūlymų, jog SŪP sergančių pacientų, kuriems yra patvirtinta infekuota nekrozė, nereikėtų prilyginti SŪP pacientams be infekuotos nekrozės, nes pirmųjų mirštamumas yra ženkliai didesnis [87]. Atnaujintos Atlantos klasifikacijos populiarumą rodo nepalyginamai didesnis ja besiremiančių publikacijų skaičius.

3.1.10 Pakartotinis (recidyvinis) ŪP

Tai tokia klinikinė situacija, kai ŪP epizodai kartojasi. Diagnozė nustatoma remiantis retrospektyviais duomenimis po mažiausiai antro ŪP epizodo. Sunkumai iškyla norint atskirti recidyvuojantį ŪP nuo lėtinio pankreatito. Paprastai recidyvuojantis ŪP kyla morfologiškai normalioje kasoje, pasireiškia kasos edema, epizodas trunka kelias valandas ar dienas, kliniškai yra lengvas ar vidutinio sunkumo, kartais pasveikstama ir be hospitalizacijos. Priežastį daugeliui pacientų nustatyti įmanoma – tulžies akmenligė, Odi sfinkterio disfunkcija, anatomiciniai lataukų variantai, sutrikdantys kasos sulčių tėkmę, kasos latako ar pankreato-biliarinės jungties obstrukcija, genetinės mutacijos [88]. Įtakos recidyvo dažniui turi ir pirmos atakos eiga, rūkymas bei alkoholio vartojimas [89]. Manoma, jog recidyvuojantis ŪP yra lengvesnės eigos ir pasižymi mažesniu mirštamumu nei pirmoji ŪP ataka [90].

3.2 Ūminio pankreatito eigos prognozavimas

Netinkamas gydymo taktikos bei vietos parinkimas pirmosiomis ligos valandomis gali būti lemtingas pacientui. Dėl sukeliamų sisteminių komplikacijų bei didelio mirštamumo svarbu kuo anksčiau, optimaliu atveju – jau skubios pagalbos skyriuje, numatyti kokia ligos forma vystysis konkrečiam pacientui. Tuomet galima laiku pradėti taikyti tinkamą gydymą, pasirengti ir užkirsti kelią galimoms komplikacijoms. LŪP sergantys pacientai gali būti sėkmingai gydomi ir

bendro terapinio ar gastroenterologinio profilio skyriuose. Tačiau įtariant, jog pacientui gali vystytis SŪP, stacionarizuoti reikia į chirurginio profilio ar reanimacijos-intensyviosios terapijos skyrių (RITS). Įsitikinus, kad pacientas serga SŪP, jis privalo būti pervežtas į specializuoto centro RITS.

Dėl išsivystančių sisteminių komplikacijų bei gana aukšto mirštamumo jau keli dešimtmečiai vyksta optimalių ŪP prognozinių žymenų paieška, t. y. naudojant įvairius rodiklius, stengiamasi nuspėti koks – lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus ŪP – vystysis konkrečiam pacientui. Pagrindinė problema yra tai, kad nei iki šiol žinomos prognozinės skalės, nei pavieniai žymenys negali tiksliai numatyti ligos eigos, kasos bei peripankreatinių audinių nekrozės bei ligos baigties per pirmąsias hospitalizacijos valandas ar net paras.

Sąlyginai visus prognozinis žymenis galima būtų suskirstyti į pavienius (paprastai gaunamus iš paciento kraujo) ir klinikines bei radiologines skales.

3.2.1 Pavieniai prognoziniai žymenys

a amilazė ir lipazė – kasos fermentai, naudingi ŪP diagnostikai, bet tarp jų koncentracijos pacientų kraujyje ir ŪP sunkumo koreliacijos nėra [91]. Tačiau paskutiniaisiais metais pasirodė studijų, jog lipazė gali būti naudojama kaip prognozinis ŪP eigos žymuo vaikams [92, 93].

Hematokritas – pastebėta, jog hematokritas >44% siejamas su sunkesne ŪP eiga [94, 95], tačiau duomenys apie jo galimybes prognozuoti nekrozę ir organų nepakankamumą prieštaringi. Hematokritas įeina į keleto prognozinių ŪP skalių sudėtį.

ENG (eritrocitų nusėdimo greitis) - galima naudoti ligos eigai prognozuoti (kritinė reikšmė 60 mm/h, 48 val. po atvykimo jautrumas 93%, specifiškumas 61%) [96].

Šlapalas ir kraujo šlapalo azoto kiekis (angl. blood urea nitrogen arba BUN) – didesnė nei 7,14 mmol/l šlapalo azoto koncentracija hospitalizacijos metu bei bet koks jos didėjimas per 24 val. nuo hospitalizavimo yra nepriklausomi mirštamumo rizikos veiksniai [97]. Šlapalas, kaip prognozinis žymuo, taip pat įeina į keleto prognozinių sistemų sudėtį.

CRB (C-reaktyvus baltymas) – ko gero labiausiai ištirtas prognozinis žymuo, nes yra visuotinai prieinamas, pigus ir ganėtinai tikslus. Optimali kritinė žymens vertė, siūloma daugelio asociacijų, yra 150 mg/l. Ši vertė, praėjus dviem paroms nuo ligos pradžios pasižymi 80,0-86,2% jautrumu bei 84,0-100% specifiškumu (AUC 0,84-0,91) prognozuojant SŪP [96, 98]. CRB galima naudoti ir prognozuojant kasos nekrozę bei mirštamumą. Lietuvių autorių atliktos studijos duomenimis net ir 71 mg/l kritinė reikšmė jau rodo daugiau kaip 30 proc. kasos nekrozę (jautrumas 78,8%, specifiškumas 71,4% , AUC 0,77) [26]. 150 mg/l kritinė reikšmė kasos nekrozei pasižymi dar didesniu tikslumu (jautrumas 100%, specifiškumas 81,4%, AUC 0,90). Prognozuojant mirštamumą žymuo nėra tikslus (jautrumas 66,7%, specifiškumas 62,7%, AUC 0,75) [98].

Prokalcitoninas – jo vertė prognozuojant SŪP išsivystymą taip pat aprašyta gana plačiai. Šio rodiklio jautrumas prie skirtingų kritinių reikšmių svyruoja nuo 66,7% iki 89,5%, specifiškumas – nuo 23,1% iki 90,0% (AUC 0,71–0,91) [98-101].

Trypsinogeną aktyvuojantis peptidas – nesudėtingas, greitas, tačiau dar nepakankamai gerai ištirtas SŪP prognozinis žymuo. Naujausios metaanalizės duomenimis, šį peptidą galima naudoti sunkios eigos pankreatitui prognozuoti (jautrumas 71%, specifiškumas – 75%, AUC – 0,83), tiriant jo koncentraciją šlapime [102].

Karboksipeptidazę-B aktyvuojantis peptidas – 2015 metais publikuota metaanalizė paremta šešiomis studijomis teigia, jog šis fermentas prognozuoja SŪP tiriamas tiek kraujo serume, tiek šlapime (jautrumas atitinkamai 90% ir 81%, specifiškumas 68% ir 77%, AUC 0,69 ir 0,88) [103].

IL-6 – kol kas labiausiai pasiteisinęs žymuo iš visų citokinų. Aprašytas daugelyje studijų, įdiegtas į klinikinę praktiką ir daugelyje šalių jau patvirtintas kaip patikimas prognozinis žymuo. Tinkamas tiek SŪP ir kasos nekrozei, tiek mirštamumui prognozuoti. Prie kritinės reikšmės ≥ 50 pg/ml, tiriant pirmą hospitalizacijos parą ir prognozuojant SŪP, jo jautrumas yra 93,1%, specifiškumas 96,8%, AUC 0,90. Ta pati reikšmė puikiai tinka ir kasos nekrozei, ir mirštamumui prognozuoti - jautrumas atitinkamai 94,1 ir 100%,

specifiškumas 72,1 ir 62,7%, AUC – 0,86 ir 0,80 [98]. Kitose studijose pateikiamos kritinės reikšmės yra kiek didesnės [26, 27].

2014 metais žurnale *Critical Care* publikuota studija tyrė 47 citokinus ŪP sergančių pacientų kraujyje pirmą hospitalizacijos parą. Lyginant LŪP, VSŪP ir SŪP sergančiuosius, net 13 citokinių, tame tarpe ir IL-6, IL-8, IL-18, koncentracija statistiškai patikimai skyrėsi SŪP grupėje [104].

Adipokinai – kaip minėta anksčiau, pastebėta, jog nutukę pacientai paprastai serga sunkesnėmis ŪP formomis, jiems dažniau išsivysto lokalių komplikacijų bei organų nepakankamumas, taip pat mažiau jų išgyvena [1, 41-43]. Eksperimentinėse studijose nustatyta, jog dirbtinai sukėlus visceralinio riebalinio audinio nekrozę LŪP sergančioms pelėms pankreatito eiga sunkėja – vystosi SŪP [105]. ŪP metu pankreatinė lipazė sukelia peripankreatinio riebalinio audinio „virškinimą“, nekrozę, kurios metu į kraujotaką patenka didelis kiekis adipokinių (adiponektino, leptino, resistino ir visfatino). Todėl manoma, kad šios medžiagos gali būti peripankreatinių audinių nekrozės indikatoriai.

Adiponektinas – baltymas, daugiausiai gaminamas adipocituose. Jis sudaro 0,01% visų žmogaus organizme esančių baltymų. Paradoksalu, tačiau jo koncentracija su kūno svoriu ir ypač visceralinių riebalų kiekiu koreliuoja priešingai [106]. Adiponektinas priskiriamas antiinflamatorinių citokinių grupei, nes uždegimo metu slopina branduolio faktorių kapa B (NFκB) endotelio ląstelėse ir adipocituose, indukuoja antiinflamatorinių citokinių IL-10 bei IL-1RA sintezę leukocituose, slopina IL-6 sintezę [107-109].

Leptinas – adipokinas, gaminamas baltajame riebaliniame audinyje, reguliuojantis energijos apykaitą, kūno svorį, apetitą [110]. Dalyvauja uždegiminiame atsake, skatindamas proinflammatorinių citokinių TNFα, IL-1 bei IL-6 sintezę [111].

Resistinas ir visfatinas – hormonai, gaminami neutrofiluose, makrofaguose, kaulų čiulpuose ir baltajame riebaliniame audinyje – adipocituose [112-114]. Jie indukuoja proinflammatorinių citokinių, tokių kaip IL-6, IL-1β, TNFα, sintezę ir tokiu būdu dalyvauja uždegimo procese [113, 115-119].

Visuotinai priimta, jog baltasis riebalinis audinys funkcionuoja kaip aktyvus endokrininis organas ir dalyvauja ŪP patogenezėje. Peripankreatinių riebalų nekrozė atpalaiduoja daug citokinų (IL-6, IL-1 β , TNF ir kt.) ir adipokinų, o tai galimai sukelia poliorganinį nepakankamumą ir viso organizmo metabolinius pokyčius. Todėl manoma, kad peripankreatinių audinių nekrozė gali lemti ŪP sunkumą, o ankstyvas adipokinų koncentracijos padidėjimas paciento kraujyje galėtų pasitarnauti kaip ŪP eigos žymuo [120].

2012 metais publikuotoje apžvalgoje buvo apibendrintos 2002-2012 metais vykusios klinikinės studijos, kuriose adipokinai buvo naudojami kaip prognoziniai ŪP žymenys. Dėl didelio studijų heterogeniškumo, nevienodos metodologijos, skirtingų diagnostikos kriterijų, klasifikacijų bei vertinimo, autoriams teko atsisakyti statistinio duomenų apdorojimo ar metaanalizės [121]. Buvo nustatyta, jog leptino ir resistino koncentracijos statistiškai reikšmingai skiriasi kontrolinėje ir ŪP grupėje [9, 12, 19]. Adiponektino, resistino ir visfatino koncentracijos statistiškai reikšmingai skyrėsi LŪP ir SŪP grupėse, todėl jie galėtų būti ŪP eigos prognoziniai žymenys [15-18]. Resistinas ir visfatinas gali būti naudojami peripankreatinei ir kasos nekrozei prognozuoti, taip pat kaip poreikio intervencijai ir ligos išeičiai prognoziniai žymenys [16-18]. Vėlesnėse studijose (2012-2014 metai) buvo nustatyta, jog ir leptino koncentracija statistiškai reikšmingai skiriasi LŪP ir SŪP grupėse [20, 21], o resistino – ŪP bei kontrolinėje grupėje, tačiau statistiškai reikšmingų skirtumų tarp LŪP ir SŪP grupių nerasta [22].

3.2.2 *Klinikinės skalės*

Siekiant didesnio tikslumo, pavieniai prognoziniai žymenys buvo pradėti jungti į įvairius derinius, grupuoti. Taip atsirado multifaktorinės prognozinės skalės. Dauguma jų buvo sukurta tam tikram tikslui – pvz. mirštamumui nuo ŪP prognozuoti, tačiau vėlesnėse studijose buvo patikrintos ir kitokios jų prognozinės galimybės, pvz. prognozuoti ŪP eigą, kasos nekrozės išsivystymo tikimybę, intervencijas ir pan.

Ransono skalė - pirmoji specifinė ŪP prognozinė skalė, sukurta J.H. Ransono 1974 metais [122]. J.H. Ransonas pasiūlė paciento būklę vertinti remiantis 11 kriterijų. Penki jų vertinami pacientui tik atvykus į gydymo įstaigą, likę šeši – po 48 valandų (6 lentelė). Taigi, remiantis šia skale, galutinė prognozė gaunama tik praėjus 48 valandoms nuo paciento kreipimosi. Interpretacija: <3 balų – mirtingumas 0-3%, >3 – 11-15%, >6 – 40%; >3 balų surinkęs pacientas laikomas sergančiu sunkiu ŪP [122, 123]. Nors dar 1999 metais publikuota ir 110 studijų įtraukusi metaanalizė parodė, jog ši skalė nėra optimali ŪP prognozavimui [124], ji vis dar plačiai naudojama. Paskutiniaisiais dešimtmečiais ženkliai pagerėjus ūminio pankreatito diagnostikai bei gydymui mirtingumas sumažėjo, o daugeliui pacientų, surinkusių 3 ir daugiau skalės balų, SŪP neišsivystė, todėl Ranson sukurtai prognozavimo sistemai yra būdinga daug klaidingai-teigiamų rezultatų [125].

6 lentelė. Ransono skalė

Atvykus	Po 48 valandų
Amžius > 55 metų	Hematokrito sumažėjimas > 10 %
Leukocitozė >16x10 ⁹	Šlapalo kiekio padidėjimas > 5 mmol/l
LDH > 450 U/L	Ca kiekis < 2 mmol/l
AST > 250 U/L	Arterinio kraujo PaO ₂ < 60 mmHg
Gliukozė > 11 mmol/l	BE > 4 mEq/l
	Skysčių išsiskyrimas į ertmes > 6000 ml

LDH - laktatdehidrogenazė; AST - asparagininė aminotransferazė; Ca – kalcis; PaO₂ - parcialinis deguonies slėgis arteriniame kraujyje; BE - bazių stoka

Glasgow/Imrie skalė - buvo pristatyta 1978 metais [126]. Ji kiek paprastesnė už Ransono skalę ir skirta prognozuoti ŪP eigą remiantis devyniais kintamaisiais per 48 valandas nuo ligos pradžios (7 lentelė). Trys ir daugiau šios skalės balų prognozuoja sunkios eigos ŪP.

7 lentelė. Glasgow/Imrie skalė

Rodiklis	Per 48 valandas
Amžius	> 55 metų
Leukocitozė	> 15x10 ⁹
PaO ₂	< 60 mmHg
LDH	> 600 U/L
AST	>100 U/L
Šlapalas	>16 mmol/l
Ca	<2 mmol/l
Albuminas	<32 mg/l
Gliukozė	>10 mmol/l

PaO₂ - parcialinis deguonies slėgis arteriniame kraujyje; LDH - laktatdehidrogenazė; AST - asparagininė aminotransferazė; Ca - kalcis

APACHE II (angl. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, ūminių fiziologinių ir lėtinių ligų įvertinimo skalė) - sukurta 1985 metais kritinės būklės pacientams vertinti; vėliau APACHE II skalė buvo panaudota prognozuojant ŪP sunkumą [127]. Vertinamas 12-os kintamųjų nukrypimas nuo normos balais (A) (8 lentelė), papildomai įvertinant amžių (B) bei paciento lėtinės ligas (C) (9 lentelė). Galutinis balas gaunamas sudėjus A, B ir C dalių balus. Jei galutinis balas yra >8, ŪP traktuojamas kaip sunkios eigos. Pagrindinis skalės trūkumas – daugybė rodiklių, kurių dalis nėra rutininiai tyrimai, be to, patogiai skaičiuoti galima tik naudojant elektroninę skaičiuoklę.

8 lentelė. APACHE II skalė (A dalis)

Rodiklis	Nukrypimo laipsnis								
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Rektalinė temperatūra (°C)	≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9
Vidutinis arterinis spaudimas (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Širdies susitraukimo dažnis	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Kvėpavimo dažnis (ventiliuojant ar neventiliuojant)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
Oksigenacija a) $FiO_2 \geq 0.5$: A-a DO_2	≥500	350-499	200-349		<200				
$FiO_2 < 0.5$: Pa O_2					>70	61-70		55-60	<55
Arterinis pH	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49	7,25-7,32		7,15-7,24	<7,15
Na ⁺ kiekis serume (mmol/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	110-119	≤110
K ⁺ kiekis serume (mmol/l)	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Kreatinino kiekis serume (mg/100 ml) (balas dvigubinasi jei yra ŪIFN)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematokritas (%)	>60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leukocitai (x10 ⁹)	>40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
15 – GKS balas									
Balų suma									

PaO₂ - parcialinis deguonies slėgis arteriniame kraujyje; FiO₂ - deguonies kiekis įkvepiamame ore; Na – natrij; K – kalis; ŪIFN – ūmus inkstų funkcijos nepakankamumas; GKS – Glasgow komų skalė;

9 lentelė. APACHE II skalė (B ir C dalys)

B	
Amžius (metais)	Balas
<45	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
>75	6
C	
Lėtinės ligos (sistema)	5 balai skiriami nustačius šiuos sutrikimus neoperuotiems arba skubos tvarka kitur operuotiems pacientams. 2 balai – pacientams po planinių operacijų.
Kepenys	Cirozė patvirtinta biopsija ir dokumentuota portinė hipertenzija; buvę kraujavimai iš virškinimo trakto dėl portinės hipertenzijos; arba anksčiau buvęs kepenų nepakankamumas/encefalopatija/koma
Kardio-vaskulinė	IV funkcinės klasės pagal NYHA krūtinės angina
Kvėpavimo	Lėtinės obstrukcinės, restrikcinės ar kraujagyslių ligos, sukeliančios dusulį; dokumentuota lėtinė hipoksija, hiperkapnija, antrinė policitemija, ūminė plautinė hipertenzija (>40 mmHg), nuolatinis O ₂ poreikis
Inkstai	Nuolatinė dializė
Imuninė	Pacientai, gydyti vaistais, kurie slopina atsparumą infekcijai (imunosupresantai, chemoterapija, spindulinis gydymas, ilgalaikis gydymas steroidais ar trumpalaikis didelių steroidų dozių vartojimas) arba sergantys ligomis, slopinančiomis imuninę sistemą (leukemija, limfoma, AIDS)

NYHA – „New York Heart Association“ - Niujorko širdies asociacija; AIDS – „Acquired Immune Deficiency Syndrome“ - įgytasis imuninio nepakankamumo sindromas

MODS (angl. Multiple Organ Dysfunction Score, dauginės organų disfunkcijos skalė) ir SOFA (angl. The Sequential Organ Failure Assessment, nuoseklus organų nepakankamumo vertinimo skalė) skalės - sukurtos atitinkamai 1995 [128] ir 1998 metais [129]. Abi skalės priskiriamos naujos kartos organų nepakankamumo vertimo skalėms. Iš esmės jos yra labai panašios, abi vertina šešių pagrindinių organų sistemų nepakankamumą (10 ir 11 lentelės) ir pagal tai nustato ŪP sunkumą. Šiek tiek skiriasi tik kardiovaskulinės, kvėpavimo bei kraujodaros sistemų vertinimas. Pacientas, kuriam dviejų ir daugiau sistemų organų nepakankamumas užsitęsia ilgiau nei 48 val., traktuojamas kaip sergantis SŪP.

10 lentelė. MODS skalė

Organų sistema	Balai				
	0	1	2	3	4
Kardiovaskulinė (ŠSD+CVS/VAS)	<10	10-15	15-20	20-30	>30
Kvėpavimo (PaO ₂ /FiO ₂)	>300	225-300	150-225	75-150	<75
Inkstų (kreatininas μmol/l)	<100	100-200	200-350	350-500	>500
Neurologinė (GKS)	15	14-13	12-10	9-7	≤6
Kraujodaros (Tr x 10 ⁹)	>120	80-120	50-80	20-50	≤20
Kepenų (bilirubinas μmol/l)	<20	20-60	60-120	120-240	>240

ŠSD - širdies susitraukimo dažnis; CVS - centrinis veninis spaudimas; VAS - vidurinis arterinis spaudimas; PaO₂ - parcialinis deguonies slėgis arteriniame kraujyje; FiO₂ - deguonies kiekis įkvepiamame ore; GKS – Glasgow komų skalė; Tr – trombocitai

11 lentelė. SOFA skalė

Organų sistema	Balai				
	0	1	2	3	4
Kardiovaskulinė	Nėra hipotenzijos	VAS <70 mmHg	Dopaminas ar dobutaminas	Dopaminas >5 μg/kg/min; adrenalinas ar noradrenalinas <0,1 μg/kg/min	Dopaminas >15 μg/kg/min; adrenalinas ar noradrenalinas >0,1 μg/kg/min
Kvėpavimo (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	400-300	300-200	200-100	≤100
Inkstų (kreatininas μmol/l)	<100	100-200	200-350	350-500	>500
Neurologinė (GKS)	15	14-13	12-10	9-7	≤6
Kraujodaros (Tr x 10 ⁹)	>150	150-100	100-50	20-50	≤20
Kepenų (bilirubinas μmol/l)	<20	20-60	60-120	120-240	>240

VAS - vidurinis arterinis spaudimas; PaO₂ - parcialinis deguonies slėgis arteriniame kraujyje; FiO₂ - deguonies kiekis įkvepiamame ore; GKS – Glasgow komų skalė; Tr – trombocitai

POP (angl. Pancreatitis Outcome Prediction, pankreatito išėičių prognostinė skalė) skalė – specialiai ŪP sukurta ir 2007 metais pristatyta skalė [130]. Balais vertinami šeši kintamieji (12 lentelė), o mirties tikimybė (p) apskaičiuojama lygtimis:

$$R = - 4,908 + (0,248 \times \text{POP balas})$$

$$p = \exp(R)/(1 + \exp[R])$$

12 lentelė. POP skalė

Kintamasis	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Amžius	16-29	30-39		40-49		50-59		60-69	≥70		
VAS, mmHg	≥90	80-89		60-79	50-59		40-49		<40		
PaO ₂ / FiO ₂ mmHg	≥225			75-224	<75						
Arterinis pH	≥7,35	7,3-7,35	7,25-7,29		7,20-7,24	7,10-7,19	7,00-7,09				<7,00
Šlapalas, mmol/l	<5	5-7,9		8-10,9	11-16,9		≥17				
Ca, mmol/l	2,0-2,29	1,8-1,99	1,6-1,76 arba 2,3-2,49		<1,6 arba 2,5≥						

VAS - vidurinis arterinis spaudimas; PaO₂ - parcialinis deguonies slėgis arteriniame kraujyje; FiO₂ - deguonies kiekis įkvepiamame ore; Ca - kalcis

SUAS (Sisteminio uždegiminio atsako sindromas) – SUAS kriterijai buvo sukurti 1992 metais, siekiant apibrėžti sepsį; sindromui patvirtinti reikia bent dviejų iš keturių kriterijų [131] (13 lentelė). Buvo bandymų šį sindromą adaptuoti ŪP eigos prognozavimui, tačiau jis neišpopuliarėjo. Teigiama, jog sindromo patvirtinimas per pirmas 24 hospitalizacijos valandas prognozuoja organų nepakankamumą (jautrumas 85%) ir mirtį (jautrumas 100%), bet yra nespecifiškas (41%). Specifiškumas didėja sindromui tęsiantis ilgesnį laiką bei per pirmas 24 valandas surenkant didesnę kriterijų skaičių [67, 132].

13 lentelė. SUAS kriterijai

Kriterijus	Balas
Temperatūra <36 ⁰ C arba >38 ⁰ C	1
Širdies susitraukimo dažnis >90 k/min	1
Kvėpavimo dažnis >20 k/min arba PaCO ₂ <32 mmHg	1
Leukocitai >12x10 ⁹ /l, arba <4x10 ⁹ /l, arba > 10% nesubrendusių formų	1

PaO₂ - parcialinis deguonies slėgis arteriniame kraujyje

BISAP (angl. Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis, ūminio pankreatito sunkumo „lovos“ indeksas) – irgi specifinė ūminiam pankreatitui skalė. Sukurta 2008 metais prognozuoti ŪP sergančiojo mirties tikimybę [133, 134]. Vertinama per pirmas 24 hospitalizacijos valandas remiantis penkiais

kintamaisiais, tarp kurių yra ir aukščiau minėtas SUAS. Kiekvieno jų vertė – 1 balas (14 lentelė). Mirties tikimybė surinkus 0 balų – 0,1%, 1 balą – 0,4%, 2 balus – 1,6%, 3 balus – 3,6%, 4 balus – 7,4% ir 5 balus – 9,5% [133]. Skalė paprasta ir tinkama ankstyvam prognozavimui.

14 lentelė. BISAP skalė

Kintamasis	Ne	Taip
BUN >8,9 mmol/l	0	1
Sąmonės sutrikimas, GKS <15	0	1
SUAS požymiai	0	1
Amžius >60 metų	0	1
Skystis pleuros ertmėje (rentgenologiškai)	0	1

BUN – „Blood Urea Nitrogen“ - kraujo šlapalo azoto kiekis; GKS – Glasgow komų skalė; SUAS – sisteminio uždegiminio atsako sindromas

HAPS skalė (angl. Harmless Acute Pancreatitis Score, nekenksmingo ūminio pankreatito skalė) – nesudėtinga, 2009 metais vokiečių autorių kolektyvo pasiūlyta netipinė skalė, skirta prognozuoti lengvos eigos ŪP [135]. Pacientui diagnozavus ŪP, dar skubios pagalbos skyriuje per pirmas 30 minučių įvertinamas pilvaplėvės dirginimas bei raumenų tempimas (+/-), serumo kreatininas (<176,8 μmol/l) bei hematokritas (moterims >39,6%, vyrams >43%). Autorių teigimu, esant neigiamiems visiems trims kriterijams – neesant pilvaplėvės dirginimo bei raumenų tempimo, o kreatininui bei hematokritui esant žemesniems, nei nurodytos kritinės reikšmės, galima teigti, jog pacientas sirgs LŪP (specifiškumas 85,7 – 98,0%, jautrumas 23,9 - 76,3%) [135-137]. Skalės privalumai – paprastumas, ankstyvumas bei tikslumas nustatant LŪP, tačiau nepanašu, jog prognozuojant ligos eigą galima kliautis vien šia skale [67]. Nors skalės kriterijai gana „griežti“, ja remiantis gaunama daug teisingai neigiamų rezultatų, o teisingai teigiamų – žymiai mažiau.

Panc 3 skalė – specifinė ŪP skalė, sukurta 2007 metais ir skirta būtent ankstyvam SŪP prognozavimui skubios pagalbos skyriuje. Vertinami trys kriterijai – hematokritas >44%, KMI >30 kg/m² ir skystis pleuros ertmėje,

atlikus krūtinės laštos rentgenogramą [95]. Skalė nepopuliari, literatūroje sutinkama gana retai. Prognozuojant SŪP jos jautrumas yra 31,3%, o specifiškumas – 100% [138].

Populiariesnių klinikinių skalių prognozinių galimybių palyginimas, paremtas per kelis paskutinius metus publikuotomis studijomis, pateikiamas 15 lentelėje [26, 98, 139-146]. Nors studijų rezultatai gana skirtingi, o gauti svyravimai – dideli, akivaizdu, jog skales prognozavimui naudoti tikrai galima. Tačiau nereikia pamiršti, jog visos paminėtos skalės yra multifaktorinės, skiriasi tik kintamųjų skaičius. Dauguma jų reikalauja gana specifinių rodiklių, tokių kaip CVS (centrinis veninis spaudimas), kraujo dujų rodikliai, pH bei kitų, kurie vis dar nėra rutiniškai atliekami visiems sergantiesiems ūminiu pankreatitu. Todėl, nors skalių vartojimas ir priimtinas RITS, jų pritaikymas kituose stacionaro skyriuose išlieka sudėtingas.

15 lentelė. Klinikinių skalių prognozinių galimybių palyginimas

Skalė	Jautrumas, %				Specifiškumas, %				AUC			
	Eiga	Org. nepak.	Nekrozė	Mirtis	Eiga	Org. nepak.	Nekrozė	Mirtis	Eiga	Org. nepak.	Nekrozė	Mirtis
Ranson	74-85,7	46-92	70,6-83,3	83,3-100	44,3-98,4	74,5-80	58,2-88,4	57,2-88,6	75-94	63-72	70-85	84-95
Glasgow	70-78,6	65-85	64,7-72,7	70-100	78-84,6	74,5-83	63,6-78,8	65,7-82,5	75-84,4	74-84	64-82,4	82-84,4
APACHE II	70,3-97,5	84-97	63,3-64,7	78-100	61,5-100	44-71	61,8-84,29	63,5-94	73-99,8	71-77	68-80,1	81,2-94
MODS	66,7-72,75		69,7	66,7-72,5	77-81		74,3	81-85	79		78,1	84,4-87
SOFA	76,2			80-86,7	69,2			79-90	81			93
POP	69-82,5	46-57	51,52	71,4-86,7	69,2	76-81	92,86	71,4-85	73-85,7	64-67	71,1	85,7-86
BISAP	37,5-88,9	61-80	33,3-68,9	57,1-89	50-97,6	66-84	52,7-90,6	81-97,6	68-81	69-72	61-83,4	79,1-94

APACHE II – „Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II“ - ūminių fiziologinių ir lėtinių ligų įvertinimo skalė; MODS – „Multiple Organ Dysfunction Score“ - dauginės organų disfunkcijos skalė; SOFA – „The Sequential Organ Failure Assessment“ - nuoseklaus organų nepakankamumo vertinimo skalė; POP – „Pancreatitis Outcome Prediction“ - pankreatito išėičių prognostinė skalė; BISAP – „Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis“ - ūminio pankreatito sunkumo „lovos“ indeksas; AUC – „Area Under the Curve“ – plotas po ROC kreive

3.2.3 Radiologinės skalės

Ūminio pankreatito eigai ir išeitims prognozuoti sukurta daug radiologinių skalių. Visos jos remiasi pacientui atliktos kompiuterinės tomografijos radiniais.

Balthazar – E. J. Baltazaro 1985 metais sukurta prognozė skalė [147]. Skalė vertina uždegimą kasoje bei peripankreatiniuose audiniuose (16 lentelė). Skalės kūrėjai teigia, jog A ir B laipsniai atitinka lengvą, nekomplikuotą ŪP eigą, kai tuo tarpu D ir E siejami su SŪP ir 14% mirtingumu.

16 lentelė. Balthazar skalė

Kasos uždegimas	Laipsnis
Normali kasa	A
Fokalinė ar difuzinė kasos edema	B
Kasos audinio pakitimai ir peripankreatinio uždegimo požymiai	C
Ekstrapankreatinė skysčio sanakaupa vienoje srityje	D
≥ 2 skysčio sanakaupų skirtingose srityse ir/arba dujų burbuliukai	E

CTSI (angl. *Computed Tomography Severity Index, kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas*) – tai patobulinta Balthazar skalė. Patobulinimą atliko tas pats autorius – E. J. Baltazaras 1990 metais [148]. Skalė vertintina ne tik uždegimą kasoje ir peripankreatiniuose audiniuose, bet ir kasos nekrozę (17 lentelė).

17 lentelė. Kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas (CT Severity Index)

Kasos uždegimas	Balai
Normali kasa	0
Fokalinė ar difuzinė kasos edema	1
Kasos audinio pakitimai ir peripankreatinio uždegimo požymiai	2
Ekstrapankreatinė skysčio sanakaupa vienoje srityje	3
≥ 2 skysčio sanakaupų skirtingose srityse ir/arba dujų burbuliukai	4
Kasos nekrožė	
Nekrožė ≤ 30%	2
Nekrožė 30-50%	4
Nekrožė > 50%	6

MCTSI (angl. *Modified Computed Tomography Severity Index, modifikuotas kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas*) – iš principo tai supaprastinta CTSI skalė, pristatyta 2004 metais [149]. Autoriai papildomai

vertina ekstrapankreatines komplikacijas, taip pat paprasčiau vertinama kasos nekrozė ir uždegimas peripankretiniuose audiniuose (18 lentelė).

18 lentelė. Modifikuotas kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas (Modified CT Severity Index)

Prognostinis indikatorius	Balai
Kasos uždegimas	
Normali kasa	0
Kasos audinio pakitimai su/be peripankreatinių riebalų uždegimo požymiais	2
Pankreatinė ar peripankreatinė skysčio sankaupa arba peripankreatinių riebalų nekrozė	4
Kasos nekrozė	
Nekrozės nėra	0
Nekrozė ≤ 30%	2
Nekrozė > 30%	4
Ekstrapankreatinės komplikacijos (skystis pleuros ertmėse, ascitas, kraujagyslinės ar parenchiminės komplikacijos, įtrauktas gastrointestininis traktas)	2

Abi pastarosios skalės (CTSI ir MCTSI) šiuolaikinėje literatūroje aprašant ŪP sutinkamos dažniausiai. Nustatyta, jog ribinės reikšmės >4 (CTSI) ir >6 (MCTSI) rodo SŪP. Prie šių kritinių verčių abi skalės pasižymi vienodu diagnostiniu tikslumu prognozuojant ligos eigą (jautrumas 71%, specifiškumas 93%, AUC 0,87) [150].

Iš senesnių radiologinių skalių dar paminėtina 1985 metais sukurta *EP* (angl. *extrapancreatic, ekstrapankreatinė arba Schoederio*), kuri vertina 7 kriterijus – ascitą, žarnų „ištempimą“, skystį pleuros ertmėse bei edemą peripankretiniuose ir perinefriniuose audiniuose bei pasaituose [151]; kiekvienas kriterijus vertinamas vienu balu; <4 balų – LŪP, ≥4 – SŪP. Skalė paprasta vertinti, be to, tinka pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos nepakankamumas, nes nereikalauja kontrastavimo.

PSI (angl. *Pancreatic Severity Index, pankreatito sunkumo indeksas*) – 1989 metų skalė, kurioje skaičiuojamas kasos dydis sudauginant kasos galvos bei kūno matmenis [152]; tokiu būdu vertinamas kasos padidėjimas; kūrėjų teigimu, kritinė reikšmė yra 10cm³; jei ši reikšmė didesnė – pacientas serga SŪP (jautrumas 71%, specifiškumas – 77%).

Naujesnė yra *MOP* skalė (angl. *Mesenteric edema and peritoneal fluid on CT, kompiuterinės tomografijos pasaitų edemos ir skysčio pilvaplėvės*

ertmėje skalė) – 2003 metais sukurtoje skalėje vertinama pasaito edema bei skystis pilvo ertmėje [153]. Jei abu veiksniai teigiami, galima manyti, jog pacientui vystysis sunkus ŪP; skalė paprasta, ją įvertinti gali ir ne radiologas.

EPIC skalė (angl. Extrapancreatic Inflammation on CT, kompiuterinės tomografijos ekstrapankreatinio uždegimo skalė) – 2007 metų skalėje vertinamas skystis pleuros ertmėse, ascitas, uždegimas retroperitoniniame tarpe bei pasaituose [154].

Ekstrapankreatinės nekrozės tūris – 2015 metais publikuota prancūzų studija, į kurią buvo įtraukta 264 ŪP sergantys pacientai, nustatė statistiškai reikšmingus ryšius tarp ekstrapankreatinės nekrozės tūrio ir organų nepakankamumo, infekcijos, hospitalizacijos trukmės, poreikio intervencijoms ir išgyvenamumo. ≥ 100 ml tūris buvo nustatytas kaip kritinis prognozuojant SŪP [25]. Buvo pasiūlymų, pacientus, kuriems yra tik ekstrapankreatinė nekrozė, išskirti į atskirą grupę ŪP klasifikacijoje, nes jiems rečiau pasireiškia organų nepakankamumas ir nekrozės infekcija, yra mažesnis intervencijų poreikis bei geresnis išgyvenamumas, lyginant su pacientais kuriems yra kasos nekrozė [155, 156].

Intraveninis kontrastavimas reikalingas tik CTSI bei MCTSI vertinti, kitos paminėtos skalės vertinamos be kontrastavimo.

Tačiau nereikia pamiršti, jog pilvo organų kompiuterinė tomografija sergant ŪP dažniausiai atliekama ne anksčiau nei trečią ligos parą, nes tik tada matomi aiškūs, susiformavę nekrozės plotai. Paskutinės studijos ir rekomendacijos siūlo ją atlikti dar vėliau – 5-7-ą ligos parą [36, 65]. Įrodyta, jog ankstyvos KT (iki 5-ių parų nuo ligos pradžios) metu nustatoma mažiau lokalių komplikacijų, lyginant su vėlyva KT (6-14-ą ligos parą) [157]. Todėl natūralu, kad ankstyvam ligos eigos prognozavimui radiologinės skalės nelabai tinka. Tai įrodo ir *Bollen ir kt.* 2012 m. publikuota studija, kuri palygino visas aukščiau išvardintas radiologines skales [139]. KT šioje studijoje buvo atlikta pacientui tik atvykus į gydymo įstaigą – tai yra pirmą hospitalizacijos parą. Radiologinių skalių palyginimo rezultatai pateikiami 19 lentelėje. Visas radiologines skales autoriai papildomai palygino su klinikinėmis APACHE II

bei BISAP prognoziniemis sistemomis. Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp radiologinių bei klinikinių skalių prognozuojant ligos eigą bei mirštamumą šioje studijoje nustatyta nebuvo. Be to, ankstyva KT nekeičia ŪP sergančio paciento gydymo taktikos, todėl ji tikslinga tik įtariant sunkias komplikacijas (pvz., kraujavimą ar žarnyno išemiją) arba diferencinei diagnostikai [67].

19 lentelė. Radiologinių skalių palyginimas atlikus ankstyvą KT (1-ąją hospitalizacijos parą)

SKALĖ	Jautrumas (%)		Specifiškumas (%)		AUC (%)	
	Eiga	Mirtingumas	Eiga	Mirtingumas	Eiga	Mirtingumas
CTSI	87	86	83	74	88	80
MCTSI	78	86	81	50	85	72
BALTHAZAR	66	78	85	79	84	81
EPIC	86	89	62	56	83	79
EP	86	89	58	53	81	75
MOP	59	89	81	47	79	72
PSI	62	78	74	70	72	70

CTSI – „Computed Tomography Severity Index” - kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; MCTSI – „Modified Computed Tomography Severity Index” - modifikuotas kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; EPIC – „Extrapancreatic Inflammation on CT” - kompiuterinės tomografijos ekstrapankreatinio uždegimo skalė; EP - „Extrapancreatic“ - ekstrapankreatinė; MOP – „Mesenteric edema and peritoneal fluid on CT”- kompiuterinės tomografijos pasaitų edemos ir skysčio pilvaplėvės erdmėje skalė; PSI – „Pancreatic Severity Index“ - Pankreatito sunkumo indeksas; AUC – „Area Under the Curve“ – plotas po ROC kreive

3.2.4 Kombinuotos skalės

Tipinis tokių skalių pavyzdys galėtų būti JSS (*angl. Japanese Severity Score for acute pancreatitis, japoniška ūminio pankreatito sunkumo skalė*) skalė. Tai sudėtinga, keletą kartų tobulinta prognozinė sistema, kuri sujungia klinikinius ir laboratorinius žymenis bei KT radinius. Pirmoji jos versija, sukurta 1999 metais, rėmėsi 18 prognozinių faktorių ir išskyrė net penkis ŪP sunkumo laipsnius [158]. 2008 metais skalė buvo kiek supaprastinta ir pervadinta į „naują“ – „new JSS“ [159]. Remiantis devyniais prognozinais veiksniais ir kontrastinės KT vaizdais, ši skalė padeda diferencijuoti tarp LŪP ir SŪP, o klinikinė ir laboratorinė jos dalis (be KT dalies) pasižymi neblogomis mirštamumo prognozavimo galimybėmis (AUC 0,80–0,82) [160, 161]. Tiek klinikinė ir laboratorinė skalės dalis, tiek KT dalis gali funkcionuoti kaip atskiros skalės (20 lentelė). 2014 metais naujoji JSS buvo adaptuota vaikams –

SUAS kriterijai buvo pakeisti pediatrijoje naudojamais SUAS kriterijais, o amžiaus riba ≥ 70 metų buvo pakeista į < 7 metų riba ir/arba < 23 kg svorį. Tokia, vaikams adaptuota skalė, pasižymėjo 80% jautrumu, 96% specifiškumu diferencijuojant tarp LŪP ir SŪP [162].

20 lentelė. Japoniška ūminio pankreatito sunkumo skalė (New JSS)

Prognostinis faktorius (1 balas už kiekvieną teigiamą faktorių)	Balai
BE ≤ -3 mEq/l arba šokas	1
PaO ₂ ≤ 60 mmHg (kvėpuojant kambario oru) arba kvėpav. nepakank.	1
BUN ≥ 40 mg/dl arba kreatininas $\geq 2,0$ mg/dl arba oliguria	1
LDH padidėjęs daugiau nei du kartus virš normos	1
Trombocitų kiekis $\leq 100000/\text{mm}^3$	1
Serumo kalcis $\leq 7,5$ mg/dL	1
CRB ≥ 15 mg/dL	1
Trys ir daugiau SUAS kriterijų	1
Amžius ≥ 70 metų	1
KT laipsnis pagal kontrastinės KT duomenis	Balai
Uždegimo progresavimas ekstrapankreatiniuose audiniuose	
priekinis perireninis tarpas	0
pasaito šaknis	1
žemiau inksto apatinio poliaus	2
Kasos pažeidimas – mažiau kontrastinę masę kaupiantys židiniai (kasa sąlyginai dalinama į tris segmentus – galva, kūnas ir uodega):	
tik supa kasą arba yra tik viename segmente	0
išplinta į du segmentus	1
apima pilnus du ar daugiau segmentų	2
1+2 – bendras rezultatas	
Bendras rezultatas 0 ar 1 – I laipsnis	
Bendras rezultatas 2 – II laipsnis	
Bendras rezultatas 3 ir daugiau – III laipsnis	
Sunkumo vertinimas	
Jei yra 3 ir daugiau teigiamų prognostinių faktorių arba nustatomas II-as ar didesnis laipsnis KT, pankreatitas traktuojamas kaip sunkios eigos	

BE - bazių stoka; PaO₂ - parcialinis deguonies slėgis arteriniame kraujyje; BUN – „Blood Urea Nitrogen“ – kraujo šlapalo azoto kiekis; LDH - laktatdehidrogenazė; CRB – C-reaktyvus baltymas; SUAS - sisteminio uždegiminio atsako sindromas

3.2.5 Kitos prognozinės sistemos

Pastebėta, jog iki 19% ŪP sergančiųjų grįžta į gydymo įstaigą per 30 parų nuo išrašymo. Tai sukelia nepatogumų pacientui bei ir ženkliai padidina gydymo išlaidas. Nustatyta, jog tik skysčių dieta (dar nevalgantis), pykinimas, vėmimas ir viduriavimas išrašant pacientą iš stacionaro bei alkoholio vartojimas yra rizikos faktoriai pakartotinai ankstyvai hospitalizacijai [163]. Rizikos faktoriams priskiriamas ir rūkymas bei besikartojančios biliarinės problemos [164]. 2011 metais amerikiečių autorių kolektyvas sukūrė

prognozinę sistemą, kuria remiantis galima nuspėti ankstyvos pakartotinės hospitalizacijos riziką (21 lentelė). Paciento, surinkusio ≥ 4 balų, ankstyvos pakartotinis hospitalizacijos rizika siekia 68%, kai tuo tarpu surinkusio ≤ 1 – tik 5% [165].

21 lentelė. Nepriklausomi rizikos faktoriai ankstyvai pakartotinai hospitalizacijai

Rizikos faktorius	Balai
Išrašomas pacientas dar nevalgo, tik geria skysčius	3
Išrašant yra gastrointestininiai simptomai – pykinimas, vėmimas, viduriavimas	3
Kasos nekrozė	2
Išrašant dar tęsiama antibiotikoterapija	2
Išrašant išlieka pilvo skausmai	1

4. DARBAI DISERTACIJOS TEMA

4.1 Straipsniai disertacijos tema

1. Karpavicius A, Dambrauskas Z, Sileikis A, Vitkus D, Strupas K. Value of adipokines in predicting the severity of acute pancreatitis: Comprehensive review. *World J Gastroenterol*; 2012 December 7; 18(45): 6620-6627.
2. Karpavičius A, Gradauskas A, Činčikas J, Šileikis A, Strupas K. Ūminio pankreatito prognozavimo galimybės (Literatūros apžvalga). *Medicinos teorija ir praktika* 2013; 19(3.2): 128-134.
3. Karpavičius A, Šileikis A, Gradauskas A, Dambrauskas Ž, Brimas G, Činčikas J, Mečkovski A, Narmontas D, Strupas K. Pirmieji multicentrinės perspektyvinės studijos „Uždegimo žymenų reikšmė skubiam ūminio pankreatito sunkumo įvertinimui“ rezultatai. *Medicinos teorija ir praktika* 2015; 21(3.2): 406-412.
4. Karpavičius A, Dambrauskas Ž, Samuilis A, Gradauskas A, Žvinienė K, Brimas G, Činčikas J, Mečkovski A, Šileikis A, Strupas K. Klinikinių bei radiologinių skalių vertė prognozuojant ūmaus pankreatito eigą bei komplikacijas. Perspektyvinio daugiacentrio kohortinio tyrimo rezultatai. Priimta spaudai į *Medicinos teorija ir praktika* 2015; 21(4.3).

4.2 Pranešimai disertacijos tema

1. Karpavičius A., Šileikis A. Ūmus pankreatitas. Prognozavimo galimybės. Urgentinių abdominalinių būklių diagnostika. 2014 m. rugsėjo 25 d., Vilnius, Lietuva.
2. Karpavicius A., Dambrauskas Z., Gradauskas A., Samuilis A., Zvinienė K., Brimas G, Meckovski A, Sileikis A, Strupas K. Clinical value of inflammation markers in predicting the severity, pancreatic necrosis, needs for intervention and outcomes of acute pancreatitis. 8th Congress of the Baltic Association of Surgeons. 10-12 Sept, 2015, Tallin, Estonia.

3. Karpavicius A., Sileikis A., Dambrauskas Z., Gradauskas A., Brimas G., Cincikas J., Meckovski A, Narmontas D., Strupas K. The value of C-reactive protein and hematocrit in predicting the severity of acute pancreatitis. The first results of the multicenter prospective study. The 8th Baltic Morphology scientific conference. 12-14 Nov 2015, Vilnius, Lithuania. Tezės priimtos.

5. DARBO METODOLOGIJA

5.1 Sisteminės literatūros apžvalgos metodika

Sisteminė literatūros apžvalga parengta laikantis PRISMA (angl. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis, klausimai, kuriuos pageidautina paminėti sisteminėse apžvalgose ir metaanalizėse) pareiškime pateiktų rekomendacijų [166]. Buvo atlikta paieška PubMed duomenų bazėje, apimanti dešimties metų laikotarpį (2002-2012). Naudoti reikšminiai žodžiai – adipokinai, adipocitokinai, visfatinas, resistinas, adiponektinas, leptinas, ūminis pankreatitas, kasos nekrozė ir peripankreatinė nekrozė. Vėliau buvo patikrinti rastų publikacijų literatūros sąrašai, norint nustatyti papildomas informacijos šaltinius. Į apžvalgą buvo įtraukti tik straipsniai anglų kalba. Kiekviena rasta publikacija ar jos santrauka buvo įvertinta dviejų nepriklausomų tyrėjų ir atrinktos tik tos publikacijos, kuriose adipokinai buvo naudojami ūminio pankreatito eigos ir/ar komplikacijų prognozavimui. Publikacijose turėjo būti nurodytos išmatuotos adipokinų koncentracijos, ŪP diagnozavimo metodika, duomenys apie kasos nekrozę, organų nepakankamumą ir mirštamumą. Tarp tyrėjų iškilus nesutarimams, sprendimas buvo priimamas aptarus jį su kitais dviem tyrėjais.

Norint įvertinti įtrauktą į apžvalgą studijų kokybę buvo naudojamas QUADAS (angl. Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies, diagnostinio studijų tikslumo kokybės vertinimas) pasiūlytas instrumentas [167]. Kokybės vertinimą atliko trys nepriklausomi tyrėjai, o iškilę nesutarimai buvo sprendžiami pasitelkus dar vieną tyrėją. Studijų su žmonėmis kokybės vertinimo rezultatai pateikiami 1-o priedo 2-oje lentelėje. Kadangi 8-ios iš 9-ių įtrauktų į analizę studijų surinko septynis ir daugiau „taip“, jų kokybė vertinta kaip gera. Tačiau visos šios studijos buvo labai skirtingos – keturios iš jų analizavo tik vieną adipokiną, trys – du adipokinus, o likusios dvi – tris adipokinus. Dviejose studijose adipokinų koncentracija buvo matuojama tik kontrolinėje ir ŪP grupėse, neskirstant pacientų pagal ligos sunkumą.

Dėl didelio į apžvalgą įtrauktų studijų heterogeniškumo, nevienodų diagnostikos kriterijų bei skirtingų būklės sunkumo vertinimų teko atsisakyti statistinio duomenų apdorojimo ir metaanalizės.

5.2 Perspektyvinio daugiacentrio kohortinio tyrimo metodika

Tyrimui atlikti 2012 m. kovo 26 d. gautas Lietuvos bioetikos komiteto leidimas L-12-02/1/2/3/4 (2, 3, 4 ir 5 priedai). Tyrimo vieta – Vilniaus Universiteto ligoninė „Santariškių klinikos“ (VUL“SK), Vilniaus miesto klinikinė ligoninė (VMKL), Respublikinė Vilniaus universitetinė ligoninė (RVUL) ir Lietuvos Sveikatos mokslų Universiteto ligoninė „Kauno klinikos“ (LSMUL „Kauno klinikos“). Tyrime dalyvauti buvo kviečiami pacientai, kurie kreipėsi į minėtas gydymo įstaigas ir atitiko įtraukimo į tyrimą kriterijus.

5.2.1 Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

- Skubios pagalbos skyriuje patvirtinta ūminio pankreatito diagnozė (tipiniai skausmai viršutinėje pilvo dalyje, bei α -amilazės kiekis kraulyje tris kartus viršijantis normą)
- Sergantys ne ilgiau kaip 72 val.
- Amžius nemažiau kaip 18 metų

5.2.2 Atmetimo kriterijai:

- Nėštumas
- Patvirtintas lėtinis pankreatitas
- Anamnezėje persirgtas ūminis nekrozinis pankreatitas

Į tyrimą įtraukti ir sąlyginai sveiki savanoriai (kontrolinė grupė). Tai pacientai, stacionarizuoti į chirurgijos skyrius dėl planinės patologijos – pvz. gerybiniai minkštųjų audinių augliai, kirkšnies išvarža, lėtinis kalkuliozinis cholecistitas ir pan.

5.2.3 Savanorių įtraukimo į tyrimą kriterijai:

- Anamnezėje nesirgę ūminiu pankreatitu
- Nėra sunkios lydinčios patologijos
- Amžius ne mažiau nei 18 metų

5.2.4 Tyrimai ir diagnostika:

Pacientams, atitikusiems įtraukimo į tyrimą kriterijus, buvo pateikta Lietuvos bioetikos komiteto patvirtinta asmens informavimo forma (6 priedas) bei informuoto asmens sutikimo dalyvauti tyrime forma (7 priedas). Į papildomai iškilusius klausimus pacientams žodžiu atsakė kiekvienoje gydymo įstaigoje dirbantys tyrėjai. Pacientai, kurie susipažinę su tyrimo sąlygomis ir perskaitę asmens informavimo formą, sutiko dalyvauti tyrime, pasirašė informuoto asmens sutikimo dalyvauti tyrime forma. Šią formą taip pat pasirašė ir pasiliko saugoti vyr. tyrėjas.

Hospitalizavus sutinkantį dalyvauti tyrime pacientą į chirurgijos, gastroenterologijos ar reanimacijos – intensyvios terapijos skyrių, per pirmas 24 val. (t.y. per pirmąją parą) nuo hospitalizavimo buvo paimtas tyrimas adiponektino, leptino, resistino, visfatino ir IL-6 koncentracijoms kraujo serume nustatyti. Šie mėginiai buvo atiduoti saugojimui į VUL“SK“ Laboratorinės medicinos centrą. Pacientams taip pat buvo atlikti bendras kraujo, α -amilazės, kreatinino, bendro bilirubino, šlapalo, CRB ir kraujo dujų tyrimai, įvertinta AKS, pulsas, kvėpavimo dažnis, temperatūra, Glasgow komų skalė, fiksuotas amžius, ūgis, svoris ir KMI. Remiantis anamneze, objektyvaus ištyrimo duomenimis bei aukščiau minėtais tyrimais, paciento būklė įvertinta pagal SOFA, HAPS ir BISAP skales, apskaičiuojant surinktus balus. Visi šie duomenys buvo surašyti į specialią tyrimo dalyvio duomenų anketa (8 priedas), kurią saugo vyr. tyrėjas.

Praėjus 48-72 val. po hospitalizavimo (3-ią parą), ūminiu pankreatitu sergantiems pacientams buvo kartojami kraujo tyrimai adiponektino, leptino, resistino, visfatino ir IL-6 koncentracijoms nustatyti, o mėginiai atiduoti

saugoti į VUL“SK“ Laboratorinės medicinos centrą. Taip pat pakartotinai atlikti bendras kraujo, α -amilazės, kreatinino, bendro bilirubino, šlapalo, CRB ir kraujo dujų tyrimai, įvertintas AKS, pulsas, kvėpavimo dažnis, temperatūra, Glasgow komų skalė. Paciento būklė dar kartą įvertinta remiantis SOFA skale. Gauti duomenys fiksuoti anketoje (8 priedas).

3-7-ą susirgimo parą visiems pacientams buvo atliekama pilvo organų kompiuterinė tomografija su i/v kontrastavimu. Anketoje (8 priedas) fiksuota KT atlikimo data. Kiekvieno paciento KT vaizdai, įrašyti į skaitmenines laikmenas, buvo perduoti gydytojams radiologams bei vyr. tyrėjui.

Praėjus 2-3 savaitėms nuo hospitalizavimo, pacientams, kurių būklė negerėjo, buvo kartoti rutininiai kraujo tyrimai (bendras kraujo, α -amilazės, kreatinino, bendro bilirubino, šlapalo, CRB ir kraujo dujos) ir fiksuotas AKS, pulsas, kvėpavimo dažnis, temperatūra, Glasgow komų skalė. Paciento būklė dar kartą įvertinta pagal SOFA skalę. Gauti duomenys fiksuoti duomenų anketoje (8 priedas).

Pakartotinė pilvo organų KT su i/v kontrastavimu buvo atlikta tik tiems pacientams, kurių būklė praėjus 2-3 savaitėms nuo susirgimo negerėjo ir buvo įtariamos septinės komplikacijos. Šie vaizdai taip pat buvo įrašyti į skaitmenines laikmenas ir perduoti gydytojams radiologams bei vyr. tyrėjui.

Jei pacientui buvo atliktas perkutaninis drenažas ar kita chirurginė intervencija – fiksuota data, intervencijos tipas, bei pašalintų nekrozių masė. Fiksuota ir ligos baigtis – išgyveno ar mirė. Minėti duomenys įtraukti į 8-ame priede pateiktą anketą.

Savanoriams (kontrolinei grupei) vienkartinai buvo paimti kraujo mėginiai adiponektino, leptino, resistino, visfatino ir IL-6 koncentracijoms kraujo serume nustatyti, siekiant žinoti bazines šių tyrimų vertes populiacijoje. Šie, kaip ir kiti adipokinių mėginiai, buvo atiduoti saugoti į VUL“SK“ Laboratorinės medicinos centrą. Taip pat fiksuotas savanorių amžius, ūgis, svoris, KMI; minėti duomenys surašyti į lentelę (9 priedas).

Naudojant Microsoft Office operacinę sistemą, buvo sukurta tiriamųjų duomenų bazė 2007 Excel skaičiuoklėje. Joje suvesti visi duomenys iš anketų (8 ir 9 priedai).

Remiantis anamneze, klinika bei surinktais duomenimis - t.y. organų nepakankamumo trukme, lokalių ir sisteminių komplikacijų buvimu – visi į tyrimą įtraukti pacientai retrospektyviai buvo suskirstyti į tris grupes – lengvos, vidutinio sunkumo bei sunkios eigos ŪP.

5.2.5 Laboratorinė dalis

VUL“SK“ Laboratorinės medicinos centre pacientų kraujo serumo mėginiai adipokinams buvo saugojami šaldiklyje, išlaikant pastovų -20°C režimą. Tyrimai buvo atliekami etapais, t.y. surinkus pakankamą jų kiekį imunofermentiniam metodui (ELISA - Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay). Vienu kartu buvo atliekama apie 40 mėginių. Visus tyrimus atliko tas pats laborantas. Atlikimui naudotas kompaktinis mikroplokštelių procesorius – Gemini, pagamintas 2011 metais, Vokietijoje, kompanijoje Stratec Biomedical AG. Serijos Nr.- 6280000141. Naudoti reagentai:

1. Adiponektinui – gamintojas DIAsource ImmunoAssays SA/ Adiponectin. Prekės kodas KAPME09
2. Leptinui – gamintojas IBL/International Leptin Elisa. Prekės kodas RE531513
3. Resistinui – gamintojas DIAsource ImmunoAssays SA/Resistin ELISA. Prekės kodas KAPME50
4. Visfatinui – gamintojas BioVendor, Human Visfatin (Nampt) ELISA. Prekės kodas RAG004R
5. Interleukinui – 6 – gamintojas DIAsource ImmunoAssays SA/IL6. Prekės kodas KAP1261

Rutininiai kraujo tyrimai buvo atliekami pagal įprastą gydymo įstaigos, į kurią buvo hospitalizuotas ŪP sergantis pacientas, tvarką.

Gavus tyrimų atsakymus jie buvo įtraukti į duomenų bazę.

5.2.6 Radiologija

Kompiuterinės tomografijos tyrimai ŪP sergantiems pacientams buvo atlikti 3-7-ą susirgimo parą, ir, jei reikėjo, 2-3-ią ligos savaitę. Tyrimams naudoti šie KT aparatai:

1. VUL “SK“ – GE VCT (64 pjūvių) ar GE Light Speed Pro (16 pjūvių)
2. VMKL – Toshiba Aquilion (16 pjūvių)
3. RVUL – Toshiba Aquilion (16 pjūvių)
4. LSMUL “KK“ – GE Light Speed Pro (16 ir 64 pjūvių)

Skenuota nuo diafragmos skliautų iki klubakaulio sparnų ar tarpvietės, jei peripankreatinės skysčio sankaupos plito į dubens sritį. Be intraveninio kontrastavimo skenuota 2,5 ar 5 mm storio pjūviais. Po intraveninio kontrastavimo skenuota 1,25 mm ar 2,5 mm storio pjūviais vėlyvojoje arterinėje fazėje (po 35-40 sekundžių nuo kontrastinės medžiagos suleidimo pradžios), kas 2,5 mm portoveninėje fazėje (po 65-70 sekundžių). Nejoninę kontrastinę medžiaga (ne mažiau kaip 1ml/kg, jodo koncentracija ne mažesnę nei 300 mgI/ml) buvo leidžiama į alkūnės srities veną 3-5 ml/s greičiu naudojant automatinį švirkštą. Taikytas peroralinis virškinimo trakto kontrastavimas: 1000 ml vandens + Urografin 76 proc. 20 ml (Bayer Pharma AG, Vokietija) mišiniu.

Vaizdai apdoroti darbinėje stotyje naudojant GE Advanced Workstation VolumeShare 5 (AW4.6) programinę įrangą. Be ašinių vaizdų, taip pat buvo atliekamos daugiaplokštuminės (MPR) rekonstrukcijos.

Skaitmeninės laikmenos su pacientų KT vaizdais buvo perduotos dviems, vienas nuo kito nepriklausomiems, skirtingose įstaigose dirbantiems gydytojams radiologams, besispecializuojantiems pilvinės patologijos diagnostikoje (A. S., patirtis – 9 metai, K. Ž., patirtis - 13 metų). Radiologai vertino galimas nekrozes kasoje, peripankreatines skysčio sankaupas, ekstrapankreatines komplikacijas (pleuritas, ascitas, kraujagyslinės komplikacijos, kitų pilvo parenchiminių organų pažeidimai, virškinamojo trakto įtraukimas). Po to buvo apskaičiuoti CTSI ir MCTSI skalių balai.

Centimetrais pamatuoti trys vienas kitam statmeni peripankreatinių skysčio sankaupų matmenys. Jei sankaupų buvo ne viena, pamatuotos daugiausiai trys didžiausios peripankreatinės sankaupos. Jų tūris apskaičiuotas pagal supaprastintą elipsoido formulę: A (ilgis cm) \times B (plotis cm) \times C (aukštis cm)/2. Ši formulė įgalina greitai ir paprastai apskaičiuoti tūrį ir plačiai taikoma radiologijoje [168-170].

Tarp radiologų iškilę vertinimo nesutapimai buvo sprendžiami po pakartotinos vaizdų peržiūros, pasitarimo būdu, priimant bendrą vieningą nuomonę. Radiologų pateikti rezultatai įtraukti į duomenų bazę.

5.2.7 Gydymas

Visi ūminiu pankreatitu sergantys pacientai gavo pilnavertį, savo ligos sunkumą atitinkantį gydymą, pagal ligoninės, kurioje jie buvo hospitalizuoti, ūmaus pankreatito gydymo algoritmą. Jų dalyvavimas biomediciniame tyrime niekaip neįtakoję jų ištyrimo, ligos eigos, gydymo bei išėjimo.

5.2.8 Rezultatų vertinimas, statistika

Statistinė analizė atlikta naudojant statistikos R v. 3.2.0 paketą. Aprašant grupes pateiktos kategorinių kintamųjų absoliutinės ir procentinės vertės, o kiekybiniais - vidurkiai, medianos, standartiniai nuokrypiai ir tarpkvartilinis skirtumas. Kintamųjų duomenų skirstinių normalumas buvo patikrintas pritaikius Šapiro - Vilksio kriterijų. Visų kintamųjų, išskyrus amžių, skirstiniai neatitiko normaliojo dėsnio, todėl reikšmingiems skirtumams tarp kintamųjų aptikti, buvo tikrinamos neparametrinės hipotezės. Koreliacijų stiprumui tarp kiekybinių kintamųjų įvertinti skaičiuotas Spirmeno koreliacijos koeficientas. Dviejų rodiklių nepriklausomumo hipotezei tikrinti taikytas Fišerio tikslus kriterijus. ROC kreivių, ploto po ROC kreivėmis (AUC) ir optimalių kritinių reikšmių apskaičiavimui naudotas R paketo įskiepis pROC [171]. Disertacijoje skirtumai tarp rodiklių duomenų skirstinių ar parametrų nagrinėjami kaip reikšmingi, jeigu p reikšmė buvo mažesnė už reikšmingumo lygmenį 0,05.

6. TYRIMO REZULTATAI:

6.1 Sisteminės literatūros apžvalgos rezultatai

Atliekant paiešką PubMed duomenų bazėje buvo rasti 28 literatūros šaltiniai, atitinkantys paieškos kriterijus. Peržiūrėjus jų pavadinimus ir santraukas, 16-a šaltinių buvo pašalinta, nes juose adipokinai nebuvo naudojami ŪP eigos prognozavimui. Dar vienas šaltinis pašalintas dėl to, kad buvo publikuotas ne anglų kalba. Atliekant paiešką literatūros sąrašuose rastas vienas papildomas šaltinis. Taigi, toliau buvo analizuotos devynios studijos su žmonėmis ir trys eksperimentinės studijos su gyvūnais (1-as priedas, 1-as paveikslėlis)

Eksperimentinės studijos tyrė tik vieną adipokiną – leptiną ir buvo atliktos su žiurkėmis. Visos trys studijos nustatė statistiškai reikšmingus leptino koncentracijos skirtumus tarp kontrolinės ir ŪP grupių. Viena studija ŪP grupę skirstė į ūmaus edeminio ir ūmaus nekrozinio pankreatito pogrupius. Po 12 valandų leptino koncentracijos statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp kontrolės ir nekroziniu ŪP sirgusių žiurkių. Po 24 ir 48 valandų statistiškai reikšmingi skirtumai išryškėjo tarp kontrolinės grupės ir edeminiu bei nekroziniu ŪP sirgusių žiurkių (1-as priedas, 3-ia lentelė)

Klinikinių studijų analizės rezultatai pateikiami 1-o priedo 4-oje lentelėje. Dėl studijų heterogeniškumo, skirtingos metodologijos bei naudojamų terminų juos apibendrinti sunku, tačiau galima pasakyti, kad leptino ir resistino koncentracijos statistiškai reikšmingai skyrėsi kontrolinėje ir ŪP grupėse. Adiponektino, resistino ir visfatino koncentracijos statistiškai reikšmingai skyrėsi LŪP ir SŪP grupėse. Resistino ir visfatino koncentracijos teigiamai koreliavo su poreikiu intervencijoms bei ligos išėjimui, taip pat buvo statistiškai patikimi peripankreatinės ir kasos nekrozės prognoziniai žymenys.

6.2 Perspektyvinio daugiacentrio kohortinio tyrimo rezultatai

6.2.1 Tiriamųjų charakteristika

6.2.1.1 ŪP sergantys pacientai

Nuo 2012 metų balandžio 1 d. iki 2015 metų kovo 31 d. į biomedicininį tyrimą buvo įtraukti 119 pacientų, tačiau 17 pacientų iš tyrimo buvo pašalinti:

- gydymo eigoje išryškėjo dominuojanti biliarinė patologija (ūminis cholecistitas, ūminis cholangitas) – 4 (23,5%) asmenys
- sirgo lėtiniu pankreatitu (5,9%) – 1 asmuo
- nustatytas kasos tumoras – 1 (5,9%) asmuo
- nustatyta mezenterinė trombozė – 1 (5,9%) asmuo
- nebuvo atlikta pilvo organų KT – 6 (35,2%) asmenys
- savavališkai pasišalino iš stacionaro – 2 (11,8%) asmenys
- atsisakė toliau dalyvauti tyrime – 2 (11,8%) asmenys

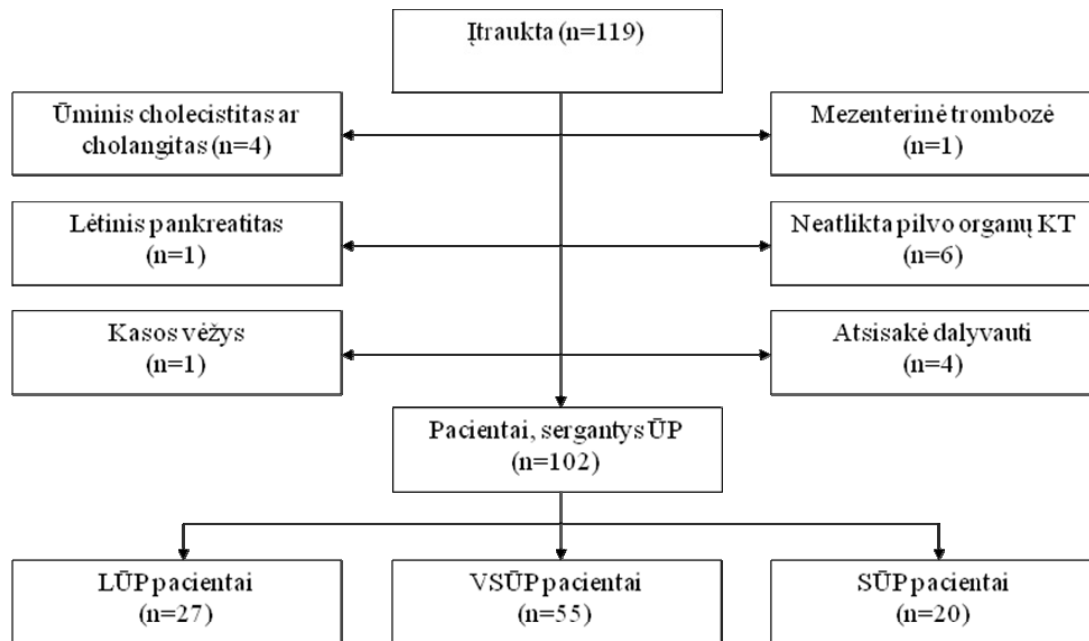
Tyrime iki galo dalyvavo 102 asmenys, sirgę ūminiu pankreatitu ir atitikę įtraukimo į tyrimą kriterijus. Pagal atnaujintą Atlantos klasifikaciją LŪP sirgo 27 (26,5%), VSŪP – 55 (53,9%) ir SŪP – 20 (19,6%) pacientų (1 paveikslėlis).

Vilniaus miesto klinikinėje ligoninėje buvo įtraukti 54 (52,9%), Vilniaus Universiteto ligoninėje „Santariškių klinikos“ – 21 (20,6%), Respublikinėje Vilniaus universitetinėje ligoninėje – 15 (14,7%), Lietuvos Sveikatos mokslų Universiteto ligoninėje „Kauno klinikos“ – 12 (11,8%) pacientų. Iš jų 50 (49,0%) buvo vyrai, 52 (51,0%) – moterys. Vidutinis pacientų amžius – $55,7 \pm 18,1$ metai, o KMI – $28,6 \pm 5,7$ kg/m². Vidutinė ligos trukmė iki atvykstant į priėmimo skyrių – $20,3 \pm 13,8$ valandos. 36 (35,3%) sirgo alkoholio sukeltu, 43 (42,2%) – biliariiniu, o 23 (22,5%) – kitos etiologijos ŪP.

Detalesnis pacientų pasiskirstymas pagal lytį, etiologiją bei ligos eigą pateiktas 22 lentelėje.

ŪP be kasos nekrozės sirgo 42 (41,2%), o nekroziniu ŪP – 60 (58,8%) tiriamųjų. Peripankreatinė nekrozė neišsivystė 35 (34,3%), ji nustatyta 67 (65,7%) pacientų.

1 paveikslėlis. Pacientų įtraukimo į tyrimą schema ir klasifikacija pagal eigą.



22 lentelė. Pacientų pasiskirstymas pagal lytį, etiologiją bei ligos eigą.

	Visi ŪP	LŪP	VSŪP	SŪP
Alkoholinis, n (%)	36 (100,0)	8 (22,2)	18 (50,0)	10 (27,8)
vyrų/moterys, (%)	31/5 (86,1/13,9)	7/1 (87,5/12,5)	15/3 (83,3/16,7)	10/0 (100,0/0,0)
Biliarinis, n (%)	43 (100,0)	13 (30,2)	24 (55,8)	6 (14,0)
vyrų/moterys, (%)	10/33 (23,3/76,7)	1/12 (7,7/92,3)	7/17 (29,2/70,8)	2/4 (33,3/66,7)
Kita, n (%)	23 (100,0)	6 (26,1)	13 (56,5)	4 (17,4)
vyrų/moterys, (%)	9/14 (39,1/60,9)	3/3 (50,0/50,0)	5/8 (38,5/61,5)	1/3 (25,0/75,0)
Viso, n (%)	102 (100,0)	27 (26,5)	55 (53,9)	20 (19,6)
vyrų/moterys, (%)	50/52 (49,0/51,0)	11/16 (40,7/59,3)	27/28 (49,1/50,9)	13/7 (65,0/35,0)

ŪP – ūminis pankreatitas; LŪP – lengvas ūminis pankreatitas; VSŪP – vidutinio sunkumo ūminis pankreatitas; SŪP – sunkus ūminis pankreatitas;

Konservatyviai gydyti 92 (90,2%) pacientai, o intervencijos dėl ŪP atliktos – 10-iai (9,8%) pacientų. Iš jų 3 (30%) operuoti vieną kartą, 1 (10%) – du kartus, 4 (40%) – keturis kartus, 1 (10%) – penkis kartus ir 1 (10%) – šešis kartus. Vien drenažo kontroliuojant echoskopu užteko 1-am (10%) pacientui, 5 (50%) pacientai buvo operuoti atviru būdu, likę 4 (40%) – operuoti po kelis kartus – drenuojant echoskopiškai, laparoscopiškai ir atviru būdu.

Vidutinė gydymo trukmė ligoninėje – 20,8±28,3 paros. Išgyveno 97 (95,1%) pacientai, mirė – 5 (4,9%).

Pagrindinių SŪP sirgusių pacientų charakteristikų ir analičių skirtumai lyginant su lengvesnėmis ŪP formomis pateikiami 23 lentelėje.

23 lentelė. Pagrindinių SŪP sirgusių pacientų charakteristikų ir analičių skirtumai lyginant juos su lengvesnėmis ŪP formomis

	LŪP+VSŪP (n=82)	SŪP (n=20)	p reikšmė
Amžius	55,90±19,02	55,00±14,20	0,8139
Lytis:			
Vyrai (%)	38 (46,3)	12 (60,0)	
Moterys (%)	44 (53,7)	8 (40,0)	
KMI	27,99±7,54	31,07±10,02	0,04138
Adiponektinas µg/ml (1-a para)	11,10±9,58	7,91±10,07	0,4456
Adiponektinas µg/ml (3-ia para)	10,04±9,14	8,64±6,44	0,8695
Leptinas ng/ml (1-a para)	7,21±11,83	4,17±8,14	0,397
Leptinas ng/ml (3-ia para)	2,33±3,85	0,84±6,03	0,5328
Visfatinas ng/ml (1-a para)	4,15±5,45	5,42±4,74	0,1788
Visfatinas ng/ml (1-a para)	2,94±4,58	7,34±5,68	0,05846
IL-6 pg/ml (1-a para)	133,00±350,47	635,95±634,45	9,04E-05
IL-6 pg/ml (3-ia para)	94,97±323,86	545,31±574,17	8,75E-06
Resistinas ng/ml (1-a para)	10,70±8,65	20,20±31,75	0,0002946
Resistinas ng/ml (3-ia para)	11,67±14,87	40,75±28,27	6,41E-08
CRB mg/ml (1-a para)	9,54±64,79	16,15±74,86	0,2201
CRB mg/ml (3-ia para)	180,30±224,87	377,13±91,39	6,13E-05
SOFA (1-a para) (balai)	1±2	3±3	0,0004814
SOFA (3-ia para) (balai)	1±2	4±2	2,12E-12
BISAP (balai)	1±2	3,00±1	3,72E-09
HAPS (balai)	1±2	1±1	0,018
CTSI (balai)	4±4	6±2	3,67E-07
MCTSI (balai)	6±4	8±2	1,02E-06
Kasos nekrozė (%)	40(48,8)	20(100)	3,01E-05
Peripankreatinės nekrozės tūris (ml)	31,50±518,50	731,00±2141,50	2,95E-05
Poreikis intervencijoms (%)	2(2,4)	8(40,0)	2,03E-05
Lovadieniai (d)	11,00±7,00	30±22,75	1,00E-08
Mirtys (%)	0(0,0)	5(25,0)	0,0001861

Amžius pateiktas kaip vidurkis ±standartinis nuokrypis (SD); lytis, kasos nekrozė, poreikis intervencijoms ir mirtys pateiktos procentais; kiti kintamieji – kaip medianos ir tarpkvartiliniai (IQR).

LŪP – lengvas ūminis pankreatitas; VSŪP – vidutinio sunkumo ūminis pankreatitas; SŪP – sunkus ūminis pankreatitas; KMI – kūno masės indeksas; IL-6 – interleukinas 6; CRB – C-reaktyvus baltymas; SOFA – „The Sequential Organ Failure Assessment“ - nuoseklaus organų nepakankamumo vertinimo skalė; BISAP – „Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis“ - ūminio pankreatito sunkumo „lovos“ indeksas; HAPS skalė – „Harmless Acute Pancreatitis Score“ - nekenksmingo ūminio pankreatito skalė; CTSI – „Computed Tomography Severity Index“ - kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; MCTSI – „Modified Computed Tomography Severity Index“ - modifikuotas kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas

6.2.1.2 Kontrolinė grupė

Nuo 2015 metų sausio 1d. iki 2015 metų kovo 31 d. į biomedicininį tyrimą buvo įtraukta 40 asmenų, kurie atstojo kontrolinę grupę. Kontrolinė grupė buvo sudaryta iš pacientų, kurie tuo metu buvo hospitalizuoti į Vilniaus miesto klinikinės ligoninės dienos chirurgijos ir abdominalinės chirurgijos skyrius planinėms operacijoms ir atitiko įtraukimo kriterijus. Iš jų 17 (42,5%) buvo vyrai, 23 (57,5%) – moterys. Vidutinis šių asmenų amžius buvo $54,3 \pm 16,1$ metai, o KMI $27,9 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$.

Ūminiu pankreatitu sirgusių pacientų ir kontrolinės grupės pagrindiniai duomenys pavaizduoti 24 lentelėje. Ligoniai ir kontrolinės grupės asmenys buvo homogeniški pagal lytį, amžių ir KMI.

24 lentelė. ŪP sirgusiųjų ir kontrolinės grupės duomenys

	Visi ŪP pacientai	Palyginamosios grupės			
		LŪP	VSŪP	SŪP	Kontrolė
Skaičius, n	102	27	55	20	40
Vyrų/moterų (%)	50/52 (49,0/51,0)	11/16 (40,7/59,3)	27/28 (49,1/50,9)	12/8 (60,0/40,0)	17/23 (42,5/57,5)
Amžius, metai (min-max)	55,7±18,1 (19-96)	57,2±20,7 (19-96)	55,3±18,3 (20-96)	55,0±14,2 (36-81)	54,3±16,1 (25-82)
KMI, kg/m² (min-max)	28,6±5,7 (18,3-48,8)	27,0±5,4 (18,7-37,1)	28,3±4,8 (18,3-39,0)	31,6±7,4 (21,0-48,8)	27,9±4,7 (17,9-37,8)
Ligos trukmė, val;(min-max)	20,3±13,88 (1-72)	18,4±14,5 (4-72)	21,5±14,5 (1-72)	19,4±11,1 (1-48)	
Lovadienis, paros (min-max)	20,6±28,3 (3-196)	8,0±2,9 (3-15)	17,1±15,5 (6-104)	48,0±50,4 (14-196)	
Operuoti pacientai, n (%)	10 (9,8)	0 (0,0)	2 (20,0)	8 (80,0)	
Mirė, n (%)	5 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (100,0)	

ŪP – ūminis pankreatitas; LŪP – lengvas ūminis pankreatitas; VSŪP – vidutinio sunkumo ūminis pankreatitas; SŪP – sunkus ūminis pankreatitas; KMI – kūno masės indeksas

6.2.2 KMI ir peripankreatinės nekrozės prognozinė vertė

Buvo lygintos KMI medianos tarp ŪP grupės ir kontrolės, LŪP ir VSŪP, LŪP ir SŪP, VSŪP ir SŪP, LŪP+VSŪP ir SŪP grupių, pacientų su ir be kasos nekrozės, su ir be peripankreatinės nekrozės, su abiejų tipų nekroze ir be jos, operuotų ir neoperuotų, mirusių ir išgyvenusių. Statistiškai patikimi skirtumai buvo gauti lyginant LŪP ir SŪP (24,8 ir 31,1 kg/m², p<0,05) bei LŪP+VSŪP ir SŪP (28,0 ir 31,1 kg/m², p<0,05) grupes. Kitose lygintose grupėse patikimų skirtumų nustatyta nebuvo. Duomenys pateikiami 10-o priedo 1-oje lentelėje.

Patikrinus hipotezę apie ligos eigos bei kasos ir peripankreatinės nekrozės nepriklausomumą, gauta, jog sunkesnė ligos eiga siejasi su kasos ir peripankreatinės nekrozės nustatymu (Fišerio tikslaus kriterijaus p reikšmė 7,40·10⁻¹⁸). Dėl kai kurių kategorijų itin mažo dažnio detalesnė statistinė analizė neatlikta (25 lentelė).

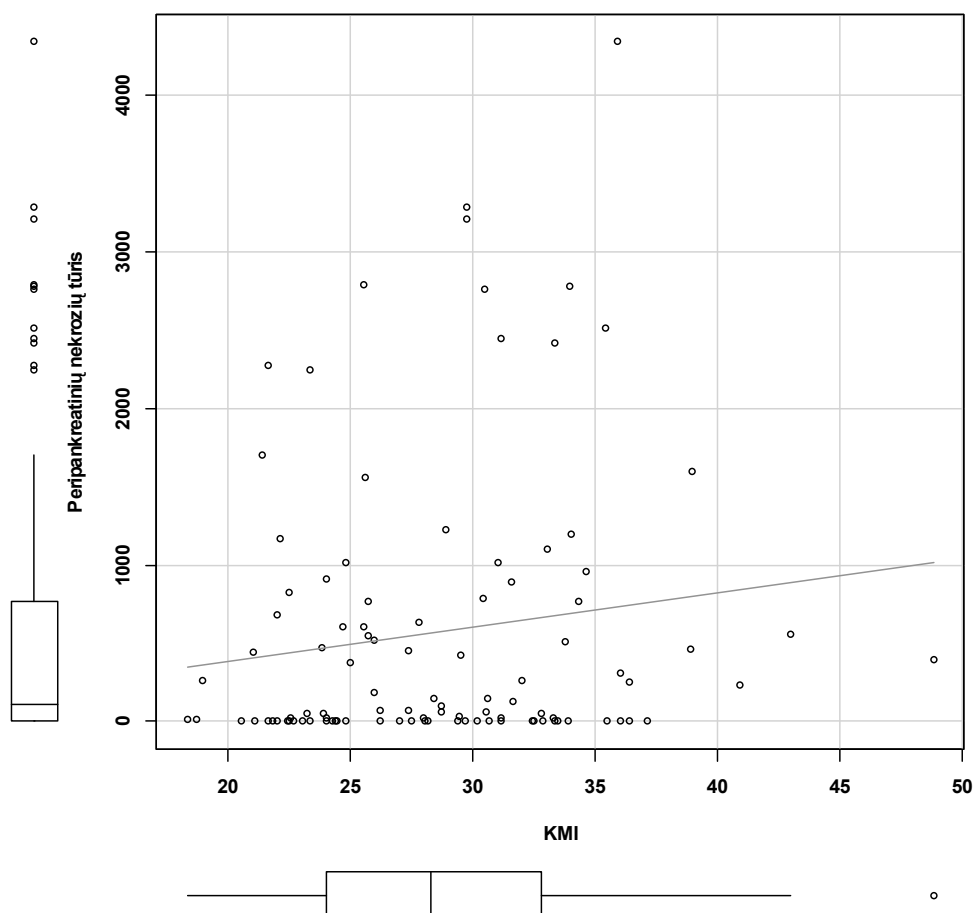
25 lentelė. Pacientų pasiskirstymas pagal ligos eigą ir nekrozę

Eiga	Be nekrozės	Kasos nekrozė	Peripankreatinė nekrozė	Kasos ir peripankreatinė nekrozė	Viso
Lengva	26	0	1	0	27
Vidutine	6	2	9	38	55
Sunki	0	1	0	19	20
Viso:	32	3	10	57	102

Nustatyti statistiškai reikšmingi peripankreatinių nekrozių tūrio medianų skirtumai tarp LŪP, VSŪP ir SŪP grupių (10-o priedo 2-a lentelė). Dėl rodiklių reikšmių išsibarstymo, apskaičiuota koreliacija tarp KMI ir peripankreatinių nekrozių tūrio yra silpna (r=0,14, p>0,05) (1 grafikas).

Analizuojant ROC kreives, buvo nustatytos kritinės peripankreatinių nekrozių tūrio reikšmės prognozuojant SŪP, intervencijas ir mirštamumą. Statistiškai patikimi rezultatai gauti prognozuojant SŪP bei intervencijas (26 lentelė).

1 grafikas. KMI ir peripankreatinės nekrozės tūrio koreliacija



26 lentelė. ROC kreivių analizė: peripankreatinės nekrozės prognozė

Rodiklis	AUC	p reikšmė	95% PI	Kritinė reikšmė	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	PPV, %	NPV, %
SŪP	0,80	0,0002053	0,6956-0,8971	112,5 ml	61,0	95,0	37,3	98,0
Intervencijos	0,87	0,0002759	0,7834-0,9601	433,0 ml	68,5	100,0	25,6	100,0
Mirštimumas	0,81	0,05541	0,659-0,9534	433,0 ml	64,9	100,0	12,8	100,0

SŪP – sunkus ūminis pankreatitas; AUC – „Area Under the Curve“ – plotas po ROC kreive; PI – pasikliautinis intervalas; PPV – „Positive Predictive Value“ – teigiama prognostinė vertė; NPV – „Negative Predictive Value“ – neigiama prognostinė vertė

6.2.3 Tiriamųjų žymenų palyginimas ŪP ir kontrolinėje grupėje

Buvo lyginta kontrolinės grupės asmenų bei ŪP sergančiųjų adiponketino, leptino, resistino, visfatino ir IL-6 pirmos bei trečios paros koncentracijų medianos. Statistiškai reikšmingi skirtumai buvo nustatyti pirmos ir trečios paros resistinui, visfatinui ir IL-6 bei trečios paros leptinui. Tiriant adiponektiną, reikšmingų koncentracijų medianų skirtumų tarp kontrolinės grupės ir ŪP sergančiųjų nustatyta nebuvo. Detalesni duomenys pavaizduoti 11-o priedo 1-oje lentelėje.

Papildomai buvo palyginta kontrolinės grupės asmenų bei LŪP, VSŪP ir SŪP sergančiųjų adiponketino, leptino, resistino, visfatino ir IL-6 pirmos bei trečios paros koncentracijų medianos. Lyginant kontrolinę grupę su LŪP pacientais statistiškai reikšmingi skirtumai buvo nustatyti pirmos ir trečios paros adiponektinui ir IL-6. Patikimai skyrėsi ir pirmos paros resistino bei visfatino koncentracijos. Duomenys pavaizduoti 11-o priedo 2-oje lentelėje.

Lyginant kontrolinės grupės asmenų bei VSŪP sergančiųjų adiponketino, leptino, resistino, visfatino ir IL-6 pirmos bei trečios paros koncentracijų medianas, statistiškai reikšmingi skirtumai buvo nustatyti pirmos ir trečios paros leptinui, resistinui, visfatinui ir IL-6. Duomenys pavaizduoti 11-o priedo 3-ioje lentelėje.

Lyginant kontrolinės grupės asmenų bei SŪP sergančiųjų adiponketino, leptino, resistino, visfatino ir IL-6 pirmos bei trečios paros koncentracijų medianas, statistiškai reikšmingi koncentracijų medianų skirtumai buvo nustatyti pirmos ir trečios paros resistinui, visfatinui ir IL-6. Duomenys pavaizduoti 11-o priedo 4-oje lentelėje.

6.2.4 Tiriamųjų žymenų galimybės prognozuojant ŪP eigą

Pirmiausia buvo tikrinti duomenų skirstinių skirtumai tikrinant neparameetrines hipotezes.

Buvo lygintos LŪP ir VSŪP, LŪP ir SŪP bei VSŪP ir SŪP sergančiųjų adiponketino, leptino, resistino, visfatino, IL-6 ir CRB pirmos bei trečios paros koncentracijų medianos.

Lyginant LŪP ir VSŪP grupes, statistiškai reikšmingi skirtumai buvo nustatyti pirmos ir trečios paros resistinui, visfatinui ir IL-6, taip pat trečios paros CRB. Duomenys pavaizduoti 12-o priedo 1-oje lentelėje. Analizuojant ROC kreives, nustatyta, jog 3-ios paros IL-6, resistinas ir CRB prie tam tikrų kritinių reikšmių statistiškai patikimai atskiria LŪP nuo VSŪP (27 lentelė).

27 lentelė. ROC kreivių analizė lyginant LŪP ir VSŪP grupes

Rodiklis	AUC	95% PI	p reikšmė*	Kritinė reikšmė	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	PPV, %	NPV, %
IL-6 1-para	0,73	0,5955-0,8603	0,099	37,5 pg/ml	55,6	87,3	80,0	68,2
IL-6 3-ia para	0,86	0,7756-0,9349		164,2 pg/ml	96,3	60,0	97,1	54,2
Visfatinas 1-para	0,66	0,5295-0,7971	0,736	3,8 ng/ml	66,7	69,1	80,9	51,4
Visfatinas 3-ia para	0,69	0,5658-0,8134		1,8 ng/ml	51,9	81,8	77,6	58,3
Resistinas 1-para	0,66	0,5245-0,7953	0,000	6,3 ng/ml	44,4	90,9	76,9	70,6
Resistinas 3-ia para	0,91	0,8481-0,9694		11,7 ng/ml	96,3	72,7	97,6	63,4
CRB 1-para	0,59	0,4645-0,724	0,000	64,4 mg/ml	88,9	32,7	85,7	39,3
CRB 3-ia para	0,92	0,8647-0,9764		143,4 mg/ml	88,9	81,8	93,8	70,6

*p reikšmė – lyginant 1-os ir 3-ios paros AUC

IL-6 – interleukinas-6; CRB – C-reaktyvus baltymas; AUC – „Area Under the Curve“ – plotas po ROC kreive; PI – pasikliautinis intervalas; PPV – „Positive Predictive Value“ – teigiama prognostinė vertė; NPV – „Negative Predictive Value“ – neigiama prognostinė vertė

Lyginant LŪP ir SŪP sergančiuosius, statistiškai reikšmingi skirtumai buvo nustatyti pirmos ir trečios paros resistinui, visfatinui ir IL-6, taip pat trečios paros CRB. Duomenys pavaizduoti 12-o priedo 2-oje lentelėje. Braižant ROC kreives nustatyta, jog 1-os ir 3-ios paros IL-6 ir resistinas bei 3-ios paros CRB prie tam tikrų kritinių reikšmių statistiškai patikimai atskiria LŪP nuo SŪP, o visfatino rezultatai diskutuoti (28 lentelė).

28 lentelė. ROC kreivių analizė lyginant LŪP ir SŪP grupes

Rodiklis	AUC	95% PI	p reikšmė*	Kritinė reikšmė	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	PPV, %	NPV, %
IL-6 1-a para	0,83	0,7001-0,9591	0,021	283,3 pg/ml	85,2	85,0	81,0	88,5
IL-6 3-ia para	0,98	0,9579-1		115,0 pg/ml	88,9	100,0	87,0	100,0
Visfatinas 1-para	0,70	0,5442-0,8558	0,609	3,5 ng/ml	63,0	85,0	63,0	85,0
Visfatinas 3-ia para	0,75	0,6017-0,8983		4,9 ng/ml	85,2	65,0	76,5	76,7
Resistinas 1-a para	0,84	0,7253-0,9488	0,004	13,5 ng/ml	70,4	80,0	66,7	82,6
Resistinas 3-ia para	1,00	0,993-1		12,4 ng/ml	96,3	100,0	95,2	100,0
CRB 1-para	0,66	0,495-0,8161	0,000	4,4 mg/ml	44,4	90,0	54,5	85,7
CRB 3-ia para	0,98	0,9579-1		148,9 mg/ml	88,9	100,0	87,0	100,0

*p reikšmė – lyginant 1-os ir 3-ios paros AUC

IL-6 – interleukinas-6; CRB – C-reaktyvus baltymas; AUC – „Area Under the Curve“ – plotas po ROC kreive; PI – pasikliautinis intervalas; PPV – „Positive Predictive Value“ – teigiama prognostinė vertė; NPV – „Negative Predictive Value“ – neigiama prognostinė vertė

Lyginant VSŪP ir SŪP grupes, statistiškai reikšmingi skirtumai buvo nustatyti pirmos ir trečios paros resistinui ir IL-6, taip pat trečios paros CRB. Duomenys pavaizduoti 12-o priedo 3-ioje lentelėje. Braižant ROC kreives statistiškai patikimiausi rezultatai gauti tiriant 1-os paros IL-6 ir 3-ios paros resistiną (29 lentelė).

Lengvos ir vidutinės eigos ŪP pacientus sujungus į vieną grupę ir juos palyginus su SŪP grupe, statistiškai reikšmingi koncentracijų medianų skirtumai buvo nustatyti pirmos ir trečios paros resistinui ir IL-6, taip pat trečios paros CRB. Duomenys pavaizduoti 12-o priedo 4-oje lentelėje. Braižant ROC kreives nustatyta, jog 1-os ir 3-ios paros IL-6 ir resistinas bei 3-ios paros CRB prie tam tikrų kritinių reikšmių statistiškai patikimai atskiria LŪP+VSŪP nuo SŪP (30 lentelė).

29 lentelė. ROC kreivių analizė lyginant VSŪP ir SŪP grupes

Rodiklis	AUC	95% PI	p reikšmė*	Kritinė reikšmė	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	PPV, %	NPV, %
IL-6 1-para	0,76	0,6186-0,9032	0,837	473,4 pg/ml	80,0	75,0	57,7	89,8
IL-6 3-ia para	0,74	0,619-0,8664		119,9 pg/ml	38,2	100,0	37,0	100,0
Visfatinas 1-a para	0,45	0,3029-0,6026	0,273	5,8 ng/ml	45,5	60,0	28,6	75,8
Visfatinas 3-ia para	0,58	0,4302-0,7335		7,2ng/ml	72,7	55,0	42,3	81,6
Resistinas 1-a para	0,73	0,593-0,8579	0,112	15,2 ng/ml	70,9	70,0	46,7	86,7
Resistinas 3-ia para	0,84	0,741-0,9372		23,9 ng/ml	69,1	85,0	50,0	92,7
CRB 1-a para	0,56	0,4124-0,7004	0,168	4,4 mg/ml	30,9	90,0	32,1	89,5
CRB 3-ia para	0,70	0,5634-0,8275		320,0 mg/ml	63,6	75,0	42,9	87,5

*p reikšmė – lyginant 1-os ir 3-ios paros AUC

IL-6 – interleukinas-6; CRB – C-reaktyvus baltymas; AUC – „Area Under the Curve“ – plotas po ROC kreive; PI – pasikliautinis intervalas; PPV – „Positive Predictive Value“ – teigiama prognostinė vertė; NPV – „Negative Predictive Value“ – neigiama prognostinė vertė

30 lentelė. ROC kreivių analizė lyginant LŪP+VSŪP ir SŪP grupes

Rodiklis	AUC	95% PI	p reikšmė*	Kritinė reikšmė	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	PPV, %	NPV, %
IL-6 1-a para	0,78	0,6596-0,9075	0,589	473,4 pg/ml	82,9	75,0	51,7	93,2
IL-6 3-ia para	0,82	0,7322-0,9117		119,9 pg/ml	54,9	100,0	35,1	100,0
Visfatinas 1-a para	0,60	0,4628-0,7324	0,652	3,5 ng/ml	39,0	85,0	25,4	91,4
Visfatinas 3-ia para	0,64	0,4974-0,7769		7,2 ng/ml	78,0	55,0	37,9	87,7
Resistinas 1-a para	0,76	0,6462-0,8782	0,031	13,7 ng/ml	63,4	80,0	34,8	92,9
Resistinas 3-ia para	0,89	0,8232-0,9597		23,9 ng/ml	79,3	85,0	50,0	95,6
CRB 1-a para	0,59	0,4542-0,7238	0,017	4,4 mg/ml	35,4	90,0	25,4	93,5
CRB 3-ia para	0,79	0,6932-0,8873		301,1 mg/ml	70,7	80,0	40,0	93,5

*p reikšmė – lyginant 1-os ir 3-ios paros AUC

IL-6 – interleukinas-6; CRB – C-reaktyvus baltymas; AUC – „Area Under the Curve“ – plotas po ROC kreive; PI – pasikliautinis intervalas; PPV – „Positive Predictive Value“ – teigiama prognostinė vertė; NPV – „Negative Predictive Value“ – neigiama prognostinė vertė

6.2.5 Tiriamųjų žymenų galimybės prognozuojant kasos bei peripankreatinę nekrozę

Buvo lygintos sergančiųjų ŪP be kasos nekrozės bei ŪP su kasos nekroze adiponketino, leptino, resistino, visfatino, IL-6 ir CRB pirmos bei trečios paros koncentracijų medianos. Statistiškai reikšmingi skirtumai buvo nustatyti pirmos ir trečios paros resistinui, visfatinui ir IL-6, taip pat trečios paros CRB. Duomenys pavaizduoti 13-o priedo 1-oje lentelėje. Braižant ROC kreives, nustatyta, jog 3-ios paros IL-6, resistinas, visfatinas ir CRB prie tam tikrų kritinių reikšmių statistiškai patikimai atskiria pacientus su kasos nekroze nuo pacientų be nekrozės (31 lentelė).

31 lentelė. ROC kreivių analizė lyginant pacientus be ir su kasos nekroze

Rodiklis	AUC	95% PI	p reikšmė*	Kritinė reikšmė	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	PPV, %	NPV, %
IL-6 1-a para	0,70	0,5925-0,8059	0,002429	194,3 pg/ml	73,8	66,7	78,4	60,8
IL-6 3-ia para	0,88	0,8205-0,9485		164,2 pg/ml	88,1	78,3	90,4	74,0
Visfatinas 1-a para	0,63	0,5093-0,7415	0,1538	3,7 ng/ml	57,1	75,0	71,4	61,5
Visfatinas 3-ia para	0,72	0,6127-0,8191		5,2 ng/ml	85,7	55,0	84,6	57,1
Resistinas 1-a para	0,67	0,5643-0,7762	2,97E-06	6,3 ng/ml	33,3	95,0	67,1	82,4
Resistinas 3-ia para	0,92	0,8657-0,9705		17,4 ng/ml	97,6	75,0	97,8	73,2
CRB 1-a para	0,59	0,4756-0,6998	1,14E-06	4,1 mg/ml	40,5	78,3	65,3	56,7
CRB 3-ia para	0,90	0,8448-0,964		228,8 mg/ml	90,5	78,3	92,2	74,5

*p reikšmė – lyginant 1-os ir 3-ios paros AUC

IL-6 – interleukinas-6; CRB – C-reaktyvus baltymas; AUC – „Area Under the Curve“ – plotas po ROC kreive; PI – pasikliautinis intervalas; PPV – „Positive Predictive Value“ – teigiama prognostinė vertė; NPV – „Negative Predictive Value“ – neigiama prognostinė vertė

Lyginant sergančiųjų ŪP be peripankreatinės nekrozės bei ŪP su peripankreatine nekroze, statistiškai reikšmingi skirtumai buvo nustatyti pirmos ir trečios paros resistinui ir IL-6, bei trečios paros visfatinui ir CRB.

Duomenys pavaizduoti 13-o priedo 3-ioje lentelėje. Braižant ROC kreives nustatyta, jog 3-ios paros IL-6, resistinas ir CRB prie tam tikrų kritinių reikšmių statistiškai patikimai atskiria pacientus su peripankreatine nekroze nuo pacientų be nekrozės (32 lentelė).

32 lentelė. ROC kreivių analizė lyginant pacientus be ir su peripankreatine nekroze

Rodiklis	AUC	95% PI	p reikšmė*	Kritinė reikšmė	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	PPV, %	NPV, %
IL-6 1-para	0,69	0,5699-0,8032	0,02248	194,3 pg/ml	74,3	62,7	82,4	51,0
IL-6 3-ia para	0,84	0,7541-0,9175		164,2 pg/ml	85,7	70,1	90,4	60,0
Visfatinas 1-para	0,60	0,4729-0,7237	0,3306	3,7 ng/ml	57,1	71,6	76,2	51,3
Visfatinas 3-ia para	0,66	0,551-0,7787		3,6 ng/ml	77,1	59,7	83,3	50,0
Resistinas 1-a para	0,69	0,5802-0,804	0,002107	7,8 ng/ml	51,4	82,1	76,4	60,0
Resistinas 3-ia para	0,88	0,8051-0,9488		11,7 ng/ml	82,9	82,1	90,2	70,7
CRB 1-a para	0,58	0,4657-0,7027	1,27E-05	4,1 mg/ml	42,9	77,6	72,2	50,0
CRB 3-ia para	0,90	0,8331-0,9669		228,8 mg/ml	94,3	73,1	96,1	64,7

*p reikšmė – lyginant 1-os ir 3-ios paros AUC

IL-6 – interleukinas-6; CRB – C-reaktyvus baltymas; AUC – „Area Under the Curve“ – plotas po ROC kreive; PI – pasikliautinis intervalas; PPV – „Positive Predictive Value“ – teigiama prognostinė vertė; NPV – „Negative Predictive Value“ – neigiama prognostinė vertė

Pacientai, turintys kasos ir/ar peripankreatinę nekrozę buvo sujungti į vieną – nekrozės grupę ir palyginti su jokios nekrozės neturinčiais pacientais. Statistiškai reikšmingi koncentracijų medianų skirtumai buvo nustatyti pirmos ir trečios paros resistinui ir IL-6, bei trečios paros visfatinui ir CRB. Duomenys pavaizduoti 13-o priedo 3-ioje lentelėje. Braižant ROC kreives nustatyta, jog 1-os ir 3-ios paros IL-6, bei 3-ios paros resistinas ir CRB prie tam tikrų kritinių reikšmių statistiškai patikimai atskiria pacientus su nekroze nuo pacientų be nekrozės (33 lentelė).

33 lentelė. ROC kreivių analizė lyginant pacientus be ir su nekroze

Rodiklis	AUC	95% PI	p reikšmė*	Kritinė reikšmė	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	PPV, %	NPV, %
IL-6 1-a para	0,72	0,6011-0,8355	0,01499	157,0 pg/ml	75,0	67,1	85,5	51,1
IL-6 3-ia para	0,88	0,8106-0,9412		164,2 pg/ml	90,6	70,0	94,2	58
Visfatinas 1-a para	0,60	0,4715-0,7294	0,2954	3,7 ng/ml	59,4	71,4	79,4	48,7
Visfatinas 3-ia para	0,68	0,5579-0,793		3,6 ng/ml	78,1	58,6	85,4	46,3
Resistinas 1-a para	0,69	0,5771-0,8078	0,000566	6,3 ng/ml	40,6	94,3	77,6	76,5
Resistinas 3-ia para	0,90	0,8358-0,9593		11,7 ng/ml	87,5	81,4	93,4	68,3
CRB 1-a para	0,58	0,4546-0,6989	2,10E-06	4,12 mg/ml	43,8	77,1	75	46,7
CRB 3-ia para	0,92	0,8701-0,9719		143,4 mg/ml	81,3	88,6	91,2	76,5

*p reikšmė – lyginant 1-os ir 3-ios paros AUC

IL-6 – interleukinas-6; CRB – C-reaktyvus baltymas; AUC – „Area Under the Curve“ – plotas po ROC kreive; PI – pasikliautinis intervalas; PPV – „Positive Predictive Value“ – teigiama prognostinė vertė; NPV – „Negative Predictive Value“ – neigiama prognostinė vertė

6.2.6 Tiriamųjų medžiagų galimybės prognozuojant intervencijas

Buvo lygintos operuotų ir neoperuotų pacientų adiponketino, leptino, resistino, visfatino, IL-6 ir CRB pirmos bei trečios paros koncentracijų medianos. Statistiškai reikšmingi skirtumai buvo nustatyti pirmos ir trečios paros resistinui ir IL-6, bei trečios paros CRB koncentracijoms. Duomenys pavaizduoti 14-o priedo 1-oje lentelėje. Braižant ROC kreives nustatyta, jog 3-ios paros IL-6, resistinas ir CRB prie tam tikrų kritinių reikšmių statistiškai patikimai atskiria operuotus ir neoperuotus pacientus (34 lentelė).

34 lentelė. ROC kreivių analizė lyginant operuotus ir neoperuotus pacientus

Rodiklis	AUC	95% PI	p reikšmė*	Kritinė reikšmė	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	PPV, %	NPV, %
IL-6 1-a para	0,72	0.5428-0.8877	0,1148	283,3 pg/ml	64,1	80,0	19,5	96,7
IL-6 3-ia para	0,87	0.7604-0.9853		697,1 pg/ml	94,6	70,0	58,3	96,7
Visfatinas 1-a para	0,61	0.4067-0.815	0,6699	4,7 ng/ml	52,2	70,0	13,7	94,1
Visfatinas 3-ia para	0,55	0.3564-0.7371		2,9 ng/ml	46,7	70,0	12,5	93,5
Resistinas 1-a para	0,69	0.4776-0.9093	0,04643	24,5 ng/ml	85,9	60,0	31,6	95,2
Resistinas 3-ia para	0,92	0.8546-0.9824		24,8 ng/ml	76,1	100,0	31,3	100,0
CRB 1-a para	0,49	0.2588-0.7129	0,01459	122,0 mg/ml	88,0	30,0	21,4	92
CRB 3-ia para	0,80	0.6935-0.9086		327,3 mg/ml	72,8	90,0	26,5	98,5

*p reikšmė – lyginant 1-os ir 3-ios paros AUC

IL-6 – interleukinas-6; CRB – C-reaktyvus baltymas; AUC – „Area Under the Curve“ – plotas po ROC kreive; PI – pasikliautinis intervalas; PPV – „Positive Predictive Value“ – teigiama prognostinė vertė; NPV – „Negative Predictive Value“ – neigiama prognostinė vertė

6.2.7 Tiriamųjų medžiagų galimybės prognozuojant mirštamumą

Buvo lygintos mirusių ir išgyvenusių pacientų adiponketino, leptino, resistino, visfatino, IL-6 ir CRB pirmos bei trečios paros koncentracijų medianos. Statistiškai reikšmingi skirtumai buvo nustatyti pirmos ir trečios paros resistinui bei trečios paros IL-6 ir CRB. Duomenys pavaizduoti 14-o priedo 2-oje lentelėje. Braižant ROC kreives nustatyta, jog 3-ios paros IL-6, resistinas ir CRB prie tam tikrų kritinių reikšmių statistiškai patikimai atskiria mirusius pacientus nuo išgyvenusių (35 lentelė).

35 lentelė. ROC kreivių analizė lyginant mirusius ir išgyvenusius pacientus

Rodiklis	AUC	95% PI	p reikšmė*	Kritinė reikšmė	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	PPV, %	NPV, %
IL-6 1-a para	0,75	0.5103-0.9866	0,4816	473,4 pg/ml	74,2	80,0	13,8	98,6
IL-6 3-ia para	0,84	0.6427-1		458,8 pg/ml	80,4	80,0	17,4	98,7
Visfatinas 1-a para	0,55	0.2211-0.8799	0,6386	8,8 ng/ml	83,5	40,0	11,1	96,4
Visfatinas 3-ia para	0,65	0.3026-1		8,9 ng/ml	86,6	60,0	18,8	97,7
Resistinas 1-a para	0,79	0.547-1	0,2684	24,5 ng/ml	84,5	80,0	21,1	98,8
Resistinas 3-ia para	0,92	0.8255-1		25,9 ng/ml	75,3	100,0	17,2	100,0
CRB 1-a para	0,52	0.2292-0.8058	0,02369	5,0 mg/ml	69,1	60,0	9,1	97,1
CRB 3-ia para	0,80	0.6875-0.9083		320,0 mg/ml	69,1	100,0	14,3	100,0

*p reikšmė – lyginant 1-os ir 3-ios paros AUC

IL-6 – interleukinas-6; CRB – C-reaktyvus baltymas; AUC – „Area Under the Curve“ – plotas po ROC kreive; PI – pasikliautinis intervalas; PPV – „Positive Predictive Value“ – teigiama prognostinė vertė; NPV – „Negative Predictive Value“ – neigiama prognostinė vertė

6.2.8 Klinikinių ir radiologinių skalių galimybės prognozuojant ŪP eigą

15-o priedo 1-4-oje lentelėse pateikiamas pacientų pasiskirstymas pagal ligos eigą bei surinktus BISAP, HAPS, CTSI ir MCTSI skalių balus. Analizuojant ROC kreives nustatyta, jog BISAP, CTSI ir MCTSI skalės yra tinkamos ŪP eigos prognozei ir prie tam tikrų kritinių verčių statistiškai patikimai atskiria SŪP (36 lentelė).

36 lentelė. ROC kreivių analizė lyginant skalių prognozines vertes SŪP eigai

Rodiklis	AUC	p reikšmė*	95% PI	Kritinė reikšmė	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	PPV, %	NPV, %
BISAP	0,91	9,99E-12*	0,8607-0,965	2	64,6	100,0	40,8	100,0
HAPS	0,66	0,01425*	0,5475-0,7732	1	30,5	95,0	25,0	96,2
CTSI	0,86	1,36E-08*	0,789-0,9312	6	67,1	90,0	40,0	96,5
MCTSI	0,84	3,24E-08*	0,7703-0,9083	8	54,9	100,0	35,1	100,0

*Patikrinta hipoteze H0: AUC=0,5

BISAP – „Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis“ - ūminio pankreatito sunkumo „lovos“ indeksas; HAPS skalė – „Harmless Acute Pancreatitis Score“ - nekenksmingo ūminio pankreatito skalė; CTSI – „Computed Tomography Severity Index“ - kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; MCTSI – „Modified Computed Tomography Severity Index“ - modifikuotas kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; AUC – „Area Under the Curve“ – plotas po ROC kreive; PI – pasikliautinis intervalas; PPV – „Positive Predictive Value“ – teigiama prognostinė vertė; NPV – „Negative Predictive Value“ – neigiama prognostinė vertė

6.2.9 Klinikinių ir radiologinių skalių galimybės prognozuojant kasos bei peripankreatinę nekrozę, intervencijas ir mirštamumą

Pacientų grupių pasiskirstymas bei surinkti BISAP, HAPS, CTSI ir MCTSI balai pateikti 16-o priedo 1-4-oje lentelėse. Analizuojant ROC kreives nustatyta, jog BISAP, CTSI ir MCTSI skalės yra tinkamos prognozuoti kasos bei peripankreatinei nekrozei, šių grupių junginiui, intervencijoms ir mirštamumui. HAPS skalės prognozines savybės abejotinos, patikimesni rezultatai gauti tik prognozuojant intervencijas. Skalių kritinės reikšmės pateiktos 37-41 lentelėse.

37 lentelė. ROC kreivių analizė lyginant skalių prognozinės vertės kasos nekrozei

Rodiklis	AUC	p reikšmė*	95% PI	Kritinė reikšmė	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	PPV, %	NPV, %
BISAP	0,80	1,93E-08*	0,7157-0,8787	2	83,3	70,0	85,7	66,0
HAPS	0,66	0,001842*	0,567-0,7627	2	85,7	41,7	80,6	50,7
CTSI	1,00	2,20E-16*	0,9975-1	2	100,0	98,3	100,0	97,7
MCTSI	0,99	2,20E-16*	0,9854-1	8	100,0	95,0	100,0	93,3

*Patikrinta hipoteze H0: AUC=0,5

BISAP – „Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis“ - ūminio pankreatito sunkumo „lovos“ indeksas; HAPS skalė – „Harmless Acute Pancreatitis Score“ - nekenksmingo ūminio pankreatito skalė; CTSI – „Computed Tomography Severity Index“ - kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; MCTSI – „Modified Computed Tomography Severity Index“ - modifikuotas kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; AUC – „Area Under the Curve“ – plotas po ROC kreive; PI – pasikliautinis intervalas; PPV – „Positive Predictive Value“ – teigiama prognostinė vertė; NPV - „Negative Predictive Value“ – neigiama prognostinė vertė

38 lentelė. ROC kreivių analizė lyginant skalių prognozinės vertės peripankreatinei nekrozei

Rodiklis	AUC	p reikšmė*	95% PI	Kritinė reikšmė	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	PPV, %	NPV, %
BISAP	0,76	3,72E-06*	0,6674-0,8426	2	80,0	62,7	85,7	52,8
HAPS	0,64	0,01095*	0,5384-0,7418	2	85,7	38,8	83,9	42,3
CTSI	0,96	2,20E-16*	0,9122-1	3	88,6	100,0	94,4	100,0
MCTSI	0,96	2,20E-16*	0,9093-1	6	88,6	100,0	94,4	100,0

*Patikrinta hipoteze H0: AUC=0,5

BISAP – „Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis“ - ūminio pankreatito sunkumo „lovos“ indeksas; HAPS skalė – „Harmless Acute Pancreatitis Score“ - nekenksmingo ūminio pankreatito skalė; CTSI – „Computed Tomography Severity Index“ - kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; MCTSI – „Modified Computed Tomography Severity Index“ - modifikuotas kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; AUC – „Area Under the Curve“ – plotas po ROC kreive; PI – pasikliautinis intervalas; PPV – „Positive Predictive Value“ – teigiama prognostinė vertė; NPV - „Negative Predictive Value“ – neigiama prognostinė vertė

39 lentelė. ROC kreivių analizė lyginant skalių prognozes vertes kasos ir peripankreatinei nekrozei

Rodiklis	AUC	P reikšmė*	95% PI	Kritinė reikšmė	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	PPV, %	NPV, %
BISAP	0,76	3,44E-06*	0,6768-0,8496	2	84,4	62,9	89,8	50,9
HAPS	0,66	0,004562*	0,558-0,7616	2	87,5	38,6	87,1	39,4
CTSI	1,00	2,20E-16*	0,9958-1	3	96,9	100,0	98,6	100,0
MCTSI	1,00	2,20E-16*	0,9912-1	5	96,9	100,0	98,6	100,0

*Patikrinta hipoteze H0: AUC=0,5

BISAP – „Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis“ - ūminio pankreatito sunkumo „lovos“ indeksas; HAPS skalė – „Harmless Acute Pancreatitis Score“ - nekenksmingo ūminio pankreatito skalė; CTSI – „Computed Tomography Severity Index“ - kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; MCTSI – „Modified Computed Tomography Severity Index“ - modifikuotas kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; AUC – „Area Under the Curve“ – plotas po ROC kreive; PI – pasikliautinis intervalas; PPV – „Positive Predictive Value“ – teigiama prognostinė vertė; NPV - „Negative Predictive Value“ – neigiama prognostinė vertė

40 lentelė. ROC kreivių analizė lyginant skalių prognozes vertes intervencijoms

Rodiklis	AUC	p reikšmė*	95% PI	Kritinė reikšmė	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	PPV, %	NPV, %
BISAP	0,85	5,81E-05*	0,7216-0,9686	3	84,8	70,0	33,3	96,3
HAPS	0,77	0,00136*	0,6469-0,8955	2	73,9	70,0	22,6	95,8
CTSI	0,80	0,0007223*	0,6851-0,9192	5	46,7	100,0	16,9	100,0
MCTSI	0,82	0,0001236*	0,722-0,9139	8	48,9	100,0	17,5	100,0

*Patikrinta hipoteze H0: AUC=0,5

BISAP – „Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis“ - ūminio pankreatito sunkumo „lovos“ indeksas; HAPS skalė – „Harmless Acute Pancreatitis Score“ - nekenksmingo ūminio pankreatito skalė; CTSI – „Computed Tomography Severity Index“ - kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; MCTSI – „Modified Computed Tomography Severity Index“ - modifikuotas kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; AUC – „Area Under the Curve“ – plotas po ROC kreive; PI – pasikliautinis intervalas; PPV – „Positive Predictive Value“ – teigiama prognostinė vertė; NPV - „Negative Predictive Value“ – neigiama prognostinė vertė

41 lentelė. ROC kreivių analizė lyginant skalių prognozinės vertės mirštamumui

Rodiklis	AUC	p reikšmė*	95% PI	Kritinė reikšmė	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	PPV, %	NPV, %
BISAP	0,87	0,0001697*	0,715-1	4	99,0	60,0	75,0	98,0
HAPS	0,55	0,701*	0,2867-0,8205	2	70,1	40,0	6,5	95,8
CTSI	0,83	0,003524*	0,6979-0,966	6	58,8	100,0	11,1	100,0
MCTSI	0,77	0,01837*	0,633-0,9113	8	46,4	100,0	8,8	100,0

*Patikrinta hipoteze H0: AUC=0,5

BISAP – „Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis“ - ūminio pankreatito sunkumo „lovos“ indeksas; HAPS skalė – „Harmless Acute Pancreatitis Score“ - nekenksmingo ūminio pankreatito skalė; CTSI – „Computed Tomography Severity Index“ - kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; MCTSI – „Modified Computed Tomography Severity Index“ - modifikuotas kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; AUC – „Area Under the Curve“ – plotas po ROC kreive; PI – pasikliautinis intervalas; PPV – „Positive Predictive Value“ – teigiama prognostinė vertė; NPV - „Negative Predictive Value“ – neigiama prognostinė vertė

7. REZULTATŲ APTARIMAS

Dėl išsivystančių sisteminių komplikacijų bei gana aukšto mirštamumo jau keli dešimtmečiai vyksta optimalių SŪP prognozinių žymenų paieška. Ūminio pankreatito eigos prognozavimo svarbą įrodo studijos, kurios pateikia ypač žemus mirštamumo nuo ŪP rodiklius – 0,08%. Tai siejama su ankstyvu SŪP paciento „atpažinimu“ bei adekvačia intensyvia terapija [172]. Atsiradus duomenų, jog peripankreatinė nekrozė įtakoja ŪP eigą ir išeitis kilo mintis, jog adipokinai galėtų būti tokie žymenys. Atlikus išsamią literatūros apžvalgą bei analizę pastebėta, jog prognozinės adipokinių galimybės, sergant ŪP, ištirtos nepakankamai, tap pat menkai tirtas jų ir peripankreatinės nekrozės ryšys. Nėra adekvataus adipokinių palyginimo nei su kliniškai jau patvirtintais prognoziniais žymenimis, tokiais kaip CRP ar IL-6, nei su šiuolaikinėmis klinikinėmis bei radiologinėmis prognozinėmis sistemomis, pvz. HAPS, BISAP, CTSI ir MCTSI. Nereikia pamiršti ir to, jog 2012 metais peržiūrėjus Atlantos sutarimą, buvo išskirta nauja – vidutinio sunkumo ŪP kategorija, apie kurios nustatymą bei prognozavimą publikacijų šiuo metu akivaizdžiai trūksta.

Gauti rezultatai parodė, jog sergamumas ŪP tirtoje populiacijoje tarp skirtingų lyčių yra panašus (49,0% - vyrai, 51,0% – moterys); tirtoje grupėje dominavo biliarinis (42,2%), o antroje vietoje buvo alkoholio sukeltas ŪP (35,3%). Mirė 4,9% pacientų. Tai neprieštarauja pasaulinėje literatūroje rastiems duomenims, tačiau nesutampa su 2006 metais Lietuvos sveikatos informacijos centro paskelbtais duomenimis. Panašu, jog kiek kitokį pasiskirstymą tarp lyčių bei etiologinio veiksnio galėjo lemti tai, jog į tyrimą buvo įtraukti tik didelėse gydymo įstaigose gydyti pacientai. Iš jų dvi ligoninės - Vilniaus Universiteto ligoninė „Santariškių klinikos“ bei Lietuvos Sveikatos Mokslų Universiteto ligoninė „Kauno klinikos“ - yra centrai, kurie priima pacientus iš visos respublikos. Todėl įmanoma, jog šios studijos imtis neatspindi realios epidemiologinės ŪP situacijos Lietuvoje.

Surinkta 102 ŪP pacientų imtis atrodo pakankama, tačiau skirstant ją į grupes pagal įvairius požymius išryškėjo, jog operuotų (n=10) ir mirusių (n=5)

ligonių grupės yra per mažos, norint adekvačiai įvertinti prognozes tiriamų medžiagų bei skalių savybes šiais dviem aspektais. Tačiau šis trūkumas išryškėja praktiškai visose paskutiniuose metais ŪP prognozavimą tyrusiose studijose ir turėtų būti siejamas su paskutiniuose dešimtmečiais pasikeitusia šios ligos gydymo taktika. Akivaizdu, jog laikantis konservatyvios ŪP gydymo krypties, sumažėjo operacijų bei žymiai pagerėjo išgyvenamumas. Taip pat pastebėtina, jog tarp operuotų dešimties pacientų nebuvo nei vieno sirgusio LŪP, o visų mirusiųjų ŪP eiga buvo traktuota kaip sunki. Tai neprieštarauja 2012 metų sutarime išdėstytiems teiginiams.

Pastaraisiais metais pasirodė publikacijų, teigiančių jog nutukę pacientai serga sunkesniais ŪP formomis su blogesniais išėjimais [1, 41, 42]. Galima to priežastis – didesnis peripankreatinių riebalų kiekis, kurių nekrozė sukelia poliorganinį nepakankamumą ir didina mirtingumą [24]. Mūsų tyrtyje pacientų grupėje SŪP sergančiųjų KMI iš tiesų buvo patikimai didesnis nei LŪP+VSŪP grupėje; SŪP pacientams taip pat buvo nustatytas statistiškai patikimai didesnis peripankreatinės nekrozės tūris. Kritinė šio tūrio reikšmė prognozuojant SŪP – 112,5 ml, o tai beveik sutampa su kitų autorių duomenimis [25]. Darbe norėta išskirti ŪP pacientus, kuriems pasireiškė tik izoliuota kasos ir izoliuota peripankreatinė nekrozė. Tokių pacientų mūsų tyrtyje kohortoje atitinkamai buvo tik 3 ir 10. Remiantis literatūra, pacientai, kuriems nustatoma tik peripankreatinė nekrozė turėtų sirgti lengvesniais ŪP formomis, nei pacientai su kombinuota nekroze [173]. Ir, iš tiesų, izoliuotos peripankreatinės nekrozės grupėje nei vienas pacientas nesirgo SŪP, nepatyrė intervencijų ir nemirė. Dėl mažo pacientų skaičiaus statistinės analizės buvo atsisakyta. Įsitikinus, jog peripankreatinė nekrozė įtakoja ŪP eigą, buvo tiriami galimi prognoziniai jos žymenys. Analizuojant adipokinus, IL-6 ir CRP paaiškėjo, jog nei vienas jų negalėjo nuspėti peripankreatinės nekrozės išsivystymo pirmąją hospitalizacijos parą. Po 48-72 valandų geromis prognozinėmis savybėmis pasižymėjo IL-6, resistinas ir CRP (42 lentelė).

42 lentelė. ROC kreivių analizė lyginant pacientus be ir su peripankreatine nekroze

Rodiklis	AUC	95% PI	Kritinė reikšmė	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	PPV, %	NPV, %
IL-6 3-ia para	0,84	0,7541-0,9175	164,2 pg/ml	85,7	70,1	90,4	60,0
Resistinas 3-ia para	0,88	0,8051-0,9488	11,7 ng/ml	82,9	82,1	90,2	70,7
CRB 3-ia para	0,90	0,8331-0,9669	228,8 mg/ml	94,3	73,1	96,1	64,7

IL-6 – interleukinas-6, CRB – C-reaktyvus baltymas; AUC – „Area Under the Curve“ – plotas po ROC kreive; PI – pasikliautinis intervalas; PPV – „Positive Predictive Value“ – teigiama prognostinė vertė; NPV – „Negative Predictive Value“ – neigiama prognostinė vertė

Analizuojant kitas prognozes adipokinių savybes, paaiškėjo, jog adiponektinas yra netinkamas prognozinis žymuo dirbant su ŪP pacientais. Nors 2009 metais publikuotoje studijoje *Sharma ir kt.* nustatė, jog adiponektino koncentracijos statistiškai reikšmingai skiriasi LŪP ir SŪP grupėse [15], mes gavome patikimus skirtumus tik tarp kontrolinės grupės ir LŪP pacientų. Šis adipokinas nebuvo reikšmingas prognozuojant SŪP, kasos ir peripankreatinę nekrozę, intervencijas bei mirštamumą. Tai neprieštarauja kitų autorių pateiktiems duomenims [14, 16, 174].

Tai, jog leptino koncentracijos statistiškai reikšmingai skiriasi kontrolinėje ir ŪP grupėje patvirtinta jau seniai [9]. Paskutinės studijos nustatė ir statistiškai reikšmingus skirtumus tarp LŪP ir SŪP grupių [20, 21]. Mūsų duomenimis statistiškai patikimai skyrėsi tik trečią hospitalizacijos parą ŪP pacientams imtų mėginių ir kontrolinės grupės leptino koncentracijos. Prognozuojant SŪP, kasos ir peripankreatinę nekrozę, intervencijas bei mirštamumą laukiamų rezultatų gauta nebuvo.

2007 - 2014 metais publikuotose studijose buvo įrodyta, jog resistino koncentracijos statistiškai reikšmingai skiriasi kontrolinėje ir ŪP grupėje [12, 19, 22]. Mūsų pacientų rezultatai analogiškai – statistiškai reikšmingi koncentracijų skirtumai stebėti tiek 1-ą, tiek 3-ią hospitalizacijos parą. Analizuojant kitas studijas pastebėta, kad resistino koncentracijos statistiškai reikšmingai skyrėsi LŪP ir SŪP grupėse, koreliavo su Ranson ir APACHE II balais; be to, resistinas gali būti naudojamas peripankreatinei ir kasos nekrozei

prognozuoti, taip pat kaip poreikio intervencijoms ir mirštamumui prognozinis žymuo [16,17]. Mūsų studijos duomenimis koncentracijų medianos skyrėsi ir lyginant LŪP+VSŪP ir SŪP grupes. Prognozinės vertės analizuojant ROC kreives statistiškai patikimos buvo tiriant tiek 1-ą, tiek 3-ią parą. 1-ą parą kritinė reikšmė 13,7 ng/l atskiria SŪP. Tyrimo jautrumas 63,4%, specifiškumas 80,0%, AUC 0,76. Kritinė reikšmė 23,9 ng/l patikimai atskiria SŪP tirinat 3-ią parą (jautrumas 79,3%, specifiškumas 85,0%, AUC 0,89). Panašūs rezultatai gauti ir lyginant kasos bei peripankreatinę nekrozę atskiromis grupėmis ir sujungus jas į vieną - nekrozės grupę su pacientais, kuriems nekrozės nebuvo. Tiriant 3-ią parą, izoliuotai kasos nekrozei prognozuoti kritinė reikšmė yra 17,4 ng/ml (jautrumas 97,6%, specifiškumas 75,0%, AUC 0,92), izoliuotai peripankreatinei nekrozei – 11,7 ng/ml (jautrumas 82,9%, specifiškumas 82,1%, AUC 0,88). Bendrai nekrozei prognozuoti geriausia kritinė reikšmė yra 11,8 ng/ml, kurios jautrumas – 87,5%, specifiškumas - 81,4%, o AUC - 0,92. Paaiškėjo, jog žymuo tinkamas prognozuoti ir poreikį intervencijoms bei mirštamumą. Kritinės reikšmės tiriant trečią hospitalizacijos parą atitinkamai 24,8 ir 25,9 ng/l, jautrumas - 76,1% ir 75,3%, specifiškumas – 100% ir 100%, AUC – 0,92 ir 0,92.

2010 metais *Schäffler ir kt.* publikuota studija nustatė, jog visfatino koncentracijos SŪP sergantiems pacientams yra didesnės nei sergantiems lengvesnėmis formomis, taip pat jo koncentracija teigiamai koreliuoja su Ranson ir APACHE II balais. Be to jis gali būti naudojamas kaip peripankreatinės nekrozės žymuo bei prognozuoja aukštesnius tam tikrų radiologinių skalių balus [18]. Nors mūsų ŪP pacientų bei kontrolinės grupės visfatino koncentracijų medianos statistiškai patikimai skyrėsi 1-ą ir 3-ią hospitalizacijos parą, prognozuojant SŪP patikimų rezultatų negauta. Lyginant pacientus, turinčius kasos nekrozę, su jos neturinčiais, koncentracijų medianos taip pat patikimai skyrėsi 1-ą ir 3-ią parą. Tačiau kaip kasos nekrozės prognozinis žymuo visfatinas patikimas buvo tik 3-ią parą – kritinė reikšmė 5,21 ng/ml, jautrumas 85,7%, specifiškumas 55,0%, AUC 0,72. Taip pat buvo nustatyti reikšmingi 3-ios paros medianų skirtumai tarp pacientų su ir be

peripankreatinės nekrozės, tačiau ROC kreivių analizė prognozinių verčių neišryškino. Analogiška situacija buvo gauta ir sujungus pacientus su kasos ir peripankreatine nekroze į vieną – nekrozės grupę. Lyginant operuotus ir neoperuotus bei mirusius ir išgyvenusius tiriamuosius statistiškai patikimų skirtumų tarp koncentracijų medianų gauta nebuvo.

IL-6 prognozinės galimybės jau aprašytos daugelyje studijų. Žymuo įdiegtas į klinikinę praktiką kaip tinkamas tiek SŪP ir kasos nekrozei, tiek mirštamumui prognozuoti. Mūsų analizė parodė, jog IL-6 koncentracijų medianos statistiškai patikimai skyrėsi tiek 1-ą, tiek 3-ią parą, lyginant ŪP pacientus ir kontrolinę grupę, LŪP+VSŪP ir SŪP grupes, pacientus turinčius nekrozę ir jos neturinčius bei operuotus ir neoperuotus pacientus. Lyginant mirusius ir išgyvenusius tiriamuosius patikimi skirtumai stebėti tik 3-ią hospitalizacijos parą. Analizuojant ROC kreives, jau 1-ą hospitalizacijos parą IL-6 kritinė vertė 473,4 pg/ml patikimai atskyrė SŪP (jautrumas 82,9%, specifiškumas 75%, AUC 0,78), o 157 pg/l - pacientus, turinčius kasos ir peripankreatinę nekrozę (jautrumas 75,0%, specifiškumas 67,1%, AUC 0,72). Tiriant 3-ią parą kritinė vertė prognozuojant SŪP – 119,9 pg/ml (jautrumas 54,9%, specifiškumas 100%, AUC 0,82). Kasos, peripankreatinei nekrozei bei jungtinei nekrozės grupei tinka ta pati kritinė vertė – 164,2 pg/ml. Jautrumas atitinkamai – 88,1%, 85,7% ir 90,6%; specifiškumas – 78,3%, 70,1% ir 70,0%; AUC – 0,88, 0,84 ir 0,88. Intervencijoms prognozuoti kritinė vertė yra 697,1 pg/ml (jautrumas 94,6%, specifiškumas 70%, AUC 0,87), o mirštamumui – 458,8 pg/ml (jautrumas 80,4%, specifiškumas 80%, AUC 0,84). Gautos IL-6 kritinės vertės yra kiek aukštesnės, lyginant su kitų studijų duomenimis [26, 27, 98]. Manome, kad taip yra dėl to, jog kiek senesnėse studijose dalis VSŪP pacientų pagal senesnę ŪP klasifikaciją buvo priskirta SŪP. Be to, natūralu, jog visos kritinės vertės, tiriant 3-ią hospitalizacijos parą, yra aukštesnės, nei pateiktos 1-ą parą IL-6 tyrusiose studijose.

CRB yra ko gero plačiausiai ištirtas ir aprašytas prognozinis ŪP žymuo. Dažniausia siūloma kritinė jo vertė - 150 mg/l. Ši vertė naudojama prognozuojant SŪP, kasos nekrozę ir mirštamumą [96, 98]. Kadangi CRB

koncentracijų skirtumai tarp ŪP ir kontrolinės grupės yra nediskutuotini, kontrolinei grupei CRB koncentracijos tirtos nebuvo. Lyginant CRB koncentracijų medianas tarp LŪP+VSŪP ir SŪP 3-ią parą buvo gauti statistiškai patikimi skirtumai, o ROC kreivių analizė parodė, jog esant kritinei reikšmei 301,1 mg/l, jis patikimai atskiria SŪP (jautrumas 70,7%, specifiškumas 80,0%, AUC 0,79). Prognoziškai reikšmingas žymuo pasirodė prognozuojant tiek kasos ir peripankreatinę nekrozes, tiek šių grupių junginį. Trečios paros kritinė vertė 228,8 mg/l tinka prognozuoti tiek kasos, tiek peripankreatinę nekrozes (atitinkamai jautrumas - 90,5% ir 94,3%; specifiškumas – 78,3% ir 73,1%, AUC – 0,90% ir 0,90%). Abiem nekrozėm prognozuoti kritinė vertė yra 143,4 mg/l (jautrumas 81,3%, specifiškumas 88,6%, AUC 0,92). Trečią parą išryškėjo ir koncentracijų medianų skirtumai tarp operuotų ir neoperuotų pacientų bei tarp mirusiųjų ir išgyvenusiųjų. Kritinė prognozinių vertė intervencijoms – 327,3 mg/l (jautrumas 72,8%, specifiškumas 90,0%, AUC 0,80), o mirštamumui – 320,0 mg/l (jautrumas 69,1%, specifiškumas 100%, AUC 0,80).

Gautos kritinės vertės, kaip ir IL-6 atveju, yra kiek aukštesnės, lyginant su kitų studijų duomenimis [26, 96, 98]. Manome, kad priežastys irgi yra tos pačios. Tačiau mūsų duomenys taip pat patvirtina, kad CRB nėra tinkamas prognozinis žymuo 1-ą hospitalizacijos parą.

Lyginant tirtuosius žymenis su BISAP, HAPS, CTSI ir MCTSI prognozinėmis sistemomis gauti rezultatai diskutuoti. BISAP prognozinė sistema yra vertinama per pirmas 24 paciento hospitalizavimo valandas ir, kaip paaiškėjo, yra pranašesnė praktiškai už visus tirtus pavienius žymenis, nes jau pirmąją parą pasižymėjo gana neblogomis savybėmis tiek prognozuojant eigą, tiek kasos bei peripankreatinę nekrozę, tiek intervencijas bei mirštamumą. Iš tirtų pavienių žymenių prognozinėmis savybėmis pirmą parą pasižymėjo tik IL-6 (SŪP ir nekrozės diferencijacijai) bei resitinas (SŪP diferencijacijai).

Kaip žinoma, HAPS skalė buvo sukurta LŪP diferencijacijai. Todėl logiška, jog prognozuojant SŪP, nekrozę bei mirštamumą jos prognozinės galimybės pasirodė menkos.

Tiksliais prognozinėmis savybėmis pasižymėjo ir radiologinės skalės, tačiau nereikia pamiršti, jog remiantis šiuolaikinėmis rekomendacijomis kompiuterinė tomografija ŪP sergančiam pacientui atliekama vėlai – 5-7-ą ligos parą [36, 65]. Todėl jos labiau naudingos ne prognoziškai, o gydymo taktikos parinkimui.

Statistiškai patikimi rezultatai ir prognozių žymenų bei skalių kritinės reikšmės, gautos analizuojant ROC kreives, apibendrintos 43-46 lentelėse. Galima teigti, jog tik IL-6 ir resistinas tiriant 1-ą hospitalizacijos parą yra galimi prognoziniai SŪP žymenys. Tiriant kitus pavienius žymenis patikimų rezultatų, prognozuojant SŪP, 1-ą parą gauta nebuvo. Prognozuojant nekrozę, 1-ą parą buvo galima kliautis tik IL-6. Intervencijų bei mirštamumo prognozavimui patikimų žymenų 1-ą hospitalizacijos parą gauta nebuvo. Todėl akivaizdu, jog BISAP sistema ankstyvam prognozavimui kol kas yra patikimesnė ir universalesnė nei šioje studijoje tirti pavieniai žymenys. Radiologinės skalės taip pat pasižymi geromis prognozinėmis savybėmis, nors vertintos buvo vėlai – ne anksčiau kaip 3-ią hospitalizacijos parą.

43 lentelė. ROC kreivių analizė prognozuojant SŪP

Rodiklis	AUC	95% PI	Kritinė reikšmė	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	PPV, %	NPV, %
IL-6 1-a para	0,78	0,6596-0,9075	473,4 pg/ml	82,9	75,0	51,7	93,2
IL-6 3-ia para	0,82	0,7322-0,9117	119,9 pg/ml	54,9	100,0	35,1	100,0
Resistinas 1-a para	0,76	0,6462-0,8782	13,7 ng/ml	63,4	80,0	34,8	92,9
Resistinas 3-ia para	0,89	0,8232-0,9597	23,9 ng/ml	79,3	85,0	50,0	95,6
CRB 3-ia para	0,79	0,6932-0,8873	301,1 mg/ml	70,7	80,0	40,0	93,5
BISAP	0,91	0,8607-0,965	2	64,6	100,0	40,8	100,0
CTSI	0,86	0,789-0,9312	6	67,1	90,0	40,0	96,5
MCTSI	0,84	0,7703-0,9083	8	54,9	100,0	35,1	100,0

IL-6 – interleukinas-6, CRB – C-reaktyvus baltymas; BISAP – „Beside Index of Severity in Acute Pancreatitis“ - ūminio pankreatito sunkumo „lovos“ indeksas; CTSI – „Computed Tomography Severity Index“ - kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; MCTSI – „Modified Computed Tomography Severity Index“ - modifikuotas kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; AUC – „Area Under the Curve“ – plotas po ROC kreive; PI – pasikliautinis intervalas; PPV – „Positive Predictive Value“ – teigiama prognostinė vertė; NPV - „Negative Predictive Value“ – neigiama prognostinė vertė

44 lentelė. ROC kreivių analizė prognozuojant kasos ir peripankreatinę nekrozę

Rodiklis	AUC	95% PI	Kritinė reikšmė	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	PPV, %	NPV, %
IL-6 1-a para	0,72	0,6011-0,8355	157,0 pg/ml	75,0	67,1	85,5	51,1
IL-6 3-ia para	0,88	0,8106-0,9412	164,2 pg/ml	90,6	70,0	94,2	58,0
Resistinas 3-ia para	0,90	0,8358-0,9593	11,7 ng/ml	87,5	81,4	93,4	68,3
CRB 3-ia para	0,92	0,8701-0,9719	143,4 mg/ml	81,3	88,6	91,2	76,5
BISAP	0,76	0,6768-0,8496	2	84,4	62,9	89,8	50,9
CTSI	1,00	0,9958-1	3	96,9	100,0	98,6	100,0
MCTSI	1,00	0,9912-1	6	96,9	100,0	98,6	100,0

IL-6 – interleukinas-6, CRB – C-reaktyvus baltymas; BISAP – „Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis“ - ūminio pankreatito sunkumo „lovos“ indeksas; CTSI – „Computed Tomography Severity Index“ - kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; MCTSI – „Modified Computed Tomography Severity Index“ - modifikuotas kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; AUC – „Area Under the Curve“ – plotas po ROC kreive; PI – pasikliautinis intervalas; PPV – „Positive Predictive Value“ – teigiama prognostinė vertė; NPV – „Negative Predictive Value“ – neigiama prognostinė vertė

45 lentelė. ROC kreivių analizė prognozuojant intervencijas

Rodiklis	AUC	95% PI	Kritinė reikšmė	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	PPV	NPV
IL-6 3-ia para	0,87	0,7604- 0,9853	697,1 pg/ml	94,6	70,0	58,3	96,7
Resistinas 3-ia para	0,92	0,8546-0,9824	24,8 ng/ml	76,1	100,0	31,3	100,0
CRB 3-ia para	0,80	0,6935-0,9086	327,3 mg/ml	72,8	90,0	26,5	98,5
BISAP	0,85	0,7216-0,9686	3	84,8	70,0	33,3	96,3
HAPS	0,77	0,6469-0,8955	2	73,9	70,0	22,6	95,8
CTSI	0,80	0,6851-0,9192	5	46,7	100,0	16,9	100,0
MCTSI	0,82	0,722-0,9139	8	48,9	100,0	17,5	100,0

IL-6 – interleukinas-6, CRB – C-reaktyvus baltymas; BISAP – „Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis“ - ūminio pankreatito sunkumo „lovos“ indeksas; HAPS skalė – „Harmless Acute Pancreatitis Score“ - nekenksmingo ūminio pankreatito skalė; CTSI – „Computed Tomography Severity Index“ - kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; MCTSI – „Modified Computed Tomography Severity Index“ - modifikuotas kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; AUC – „Area Under the Curve“ – plotas po ROC kreive; PI – pasikliautinis intervalas; PPV – „Positive Predictive Value“ – teigiama prognostinė vertė; NPV – „Negative Predictive Value“ – neigiama prognostinė vertė

46 lentelė. ROC kreivių analizė prognozuojant mirštamumą

Rodiklis	AUC	95% PI	Kritinė reikšmė	Jautrumas, %	Specifiškumas, %	PPV, %	NPV, %
IL-6 3-ia para	0,84	0,6427-1	458,8 pg/ml	80,4	80,0	17,4	98,7
Resistinas 3-ia para	0,92	0,8255-1	25,9 ng/ml	75,3	100,0	17,2	100,0
CRB 3-ia para	0,80	0,6875-0,9083	320,0 mg/ml	69,1	100,0	14,3	100,0
BISAP	0,87	0,715-1	4	99,0	60,0	75,0	98,0
CTSI	0,83	0,6979-0,966	6	58,8	100,0	11,1	100,0
MCTSI	0,77	0,633-0,9113	8	46,4	100,0	8,8	100,0

IL-6 – interleukinas-6, CRB – C-reaktyvus baltymas; BISAP – „Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis“ - ūminio pankreatito sunkumo „lovos“ indeksas; CTSI – „Computed Tomography Severity Index“ - kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; MCTSI – „Modified Computed Tomography Severity Index“ - modifikuotas kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; AUC – „Area Under the Curve“ – plotas po ROC kreive; PI – pasikliautinis intervalas; PPV – „Positive Predictive Value“ – teigiama prognostinė vertė; NPV - „Negative Predictive Value“ – neigiama prognostinė vertė

Apibendrinant perspektyvinio tyrimo rezultatus galima pasakyti, jog peripankreatinės nekrozės įtaka ŪP eigai yra iširta nepakankamai. Tikslinga inicijuoti naują nekrozinio pankreatito studiją su didesnėmis imtimis, kad būtų galima išskirti tris pacientų grupes: izoliuotos kasos nekrozės, izoliuotos peripankreatinės nekrozės bei kombinuotos nekrozės. Tokiu būdu būtų galima patikslinti peripankreatinės nekrozės įtaką ŪP eigai, intervencijoms bei mirštamumui, nustatant tikslesnes IL-6 bei resistino ankstyvas kritines prognozines vertes.

8. IŠVADOS

1. Sisteminė literatūros apžvalga parodė, jog adipokinai yra potencialūs ŪP eigos ir komplikacijų žymenys, tačiau jų prognozinės galimybės iširtos nepakankamai.
2. Didesnis KMI ir peripankreatinė nekrozė (kritinė vertė 112,5 ml) gali būti siejama su sunkesne ŪP eiga.
3. Adiponketinas ir leptinas yra netinkami prognoziniai žymenys ŪP eigai, kasos ir peripankreatinei nekrozei, intervencijoms bei mirštamumui prognozuoti.
4. IL-6 (kritinė vertė 473,4 pg/l) ir resistinas (kritinė vertė 13,7 ng/l) yra potencialūs ankstyvi SŪP, o IL-6 (kritinė vertė 157,0 pg/ml) dar ir nekrozės (kasos ir peripankreatinės) žymenys. Nei vienas tirtas žymuo netinkamas ankstyvam intervencijų ir mirštamumo prognozavimui.
5. Adipokinai, IL-6 ir CRB neprilygsta BISAP prognozei sistemai, kuri yra universalesnė ir ankstyvesnė prognozuojant ūminio pankreatito eigą, kasos ir peripankreatinės nekrozės išsivystymą, intervencijas bei mirštamumą.

9. Literatūros sąrašas:

1. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1252–61.
2. Šileikis A. Ūminis pankreatitas. Mokslinė monografija. Vilnius: Vilniaus Universiteto leidykla, 2008: 9-10.
3. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas* 2006; 33: 336-344.
4. Chen Y, Zak Y, Hernandez-Boussard T, Park W, Visser BC. The epidemiology of idiopathic acute pancreatitis, analysis of the nationwide in patient sample from 1998 to 2007. *Pancreas* 2013; 42: 1-5.
5. Appelros S, Borgström A. Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden. *Br J Surg* 1999; 86: 465-470.
6. Nesvaderani M, Eslick GD, Cox MR. Acute pancreatitis: update on management. *Med J Aust.* 2015 May 4;202(8):420-3.
7. Murata A, Matsuda S, Mayumi T, Yokoe M, Kuwabara K, Ichimiya Y, Fujino Y, Kubo T, Fujimori K, Horiguchi H. Effect of hospital volume on clinical outcome in patients with acute pancreatitis, based on a national administrative database *Pancreas*, 40 (2011), pp. 1018–1023.
8. Shen HN, Lu CL, Li CY. The effect of hospital volume on patient outcomes in severe acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2012; 12: 112.
9. Konturek PC, Jaworek J, Maniatoglou A, Bonior J, Meixner H, Konturek SJ, Hahn EG. Leptin modulates the inflammatory response in acute pancreatitis. *Digestion* 2002; 65: 149-160.
10. Yavuz N, Unal E, Memisoglu K, Krand O, Kiziler AR, Aydemir B, Kusaslan R, Dogan M, Gunes P, Titiz I. Plasma leptin levels in rats with pancreatitis. *Tohoku J Exp Med* 2004; 204:243-248.

11. Kerem M, Bedirli A, Pasaoglu H, Unsal C, Yilmaz TU, Ofloglu E, Sahin TT. Role of ghrelin and leptin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 950-955.
12. Leśniowski B, Kumor A, Jasińska A, Daniel P, Pietruczuk M, Małecka-Panas E. Resistin - a new laboratory marker useful in diagnosis of acute pancreatitis? *Pol Merkur Lekarski* 2007; 22: 385-387
13. Duarte-Rojo A, Lezama-Barreda A, Ramirez-Iglesias MT, Peláez-Luna M, Robles-Díaz G. Is leptin related to systemic inflammatory response in acute pancreatitis? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4392-4396.
14. Tukiainen E, Kylanpaa ML, Ebeling P, Kemppainen E, Puolakkainen P, Repo H. Leptin and adiponectin levels in acute pancreatitis. *Pancreas* 2006; 32: 211-214.
15. Sharma A, Muddana V, Lamb J, Greer J, Papachristou GI, Whitcomb DC. Low serum adiponectin levels are associated with systemic organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38: 907-912.
16. Schäffler A, Landfried K, Völk M, Fürst A, Büchler C, Schölmerich J, Herfarth H. Potential of adipocytokines in predicting peripancreatic necrosis and severity in acute pancreatitis: pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 326-334.
17. Schäffler A, Hamer O, Dickopf J, Goetz A, Landfried K, Voelk M, Herfarth H, Kopp A, Büchler C, Schölmerich J, Brännler T. Admission resistin levels predict peripancreatic necrosis and clinical severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2474-2484.
18. Schäffler A, Hamer OW, Dickopf J, Goetz A, Landfried K, Voelk M, Herfarth H, Kopp A, Buechler C, Schölmerich J, Brännler T. Admission visfatin levels predict pancreatic and peripancreatic necrosis in acute pancreatitis and correlate with clinical severity. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 957-967.
19. Daniel P, Leśniowski B, Mokrowiecka A, Jasińska A, Pietruczuk M, Małecka-Panas E. Circulating levels of visfatin, resistin and pro-

- inflammatory cytokine interleukin-8 in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2010; 10: 477-482.
20. Türkoğlu A, Böyük A, Tanrıverdi MH, Gündüz E, Dusak A, Kaplan İ, Gümüş M. The potential role of BMI, plasma leptin, nesfatin-1 and ghrelin levels in the early detection of pancreatic necrosis and severe acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Int J Surg*. 2014 Dec;12(12):1310-3.
 21. Panek J, Bonior J, Pieton J, Jaworek J. Serum leptin and ghrelin levels in patients in the early stages of acute biliary pancreatitis and different degrees of severity. *Pol Przegl Chir*. 2014 May;86(5):211-7.
 22. Al-Maramhy H, Abdelrahman AI, Sawalhi S. Resistin is not an appropriate biochemical marker to predict severity of acute pancreatitis: a case-controlled study. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 7;20(41):15351-7.
 23. Premkumar R, Phillips AR, Petrov MS, Windsor JA. The clinical relevance of obesity in acute pancreatitis: targeted systematic reviews. *Pancreatology*. 2015 Jan-Feb;15(1):25-33.
 24. Noel P, Patel K, Durgampudi C, Trivedi RN, de Oliveira C, Crowell MD, Pannala R, Lee K, Brand R, Chennat J, Slivka A, Papachristou GI, Khalid A, Whitcomb DC, DeLany JP, Cline RA, Acharya C, Jaligama D, Murad FM, Yadav D, Navina S, Singh VP. Peripancreatic fat necrosis worsens acute pancreatitis independent of pancreatic necrosis via unsaturated fatty acids increased in human pancreatic necrosis collections. *Gut*. 2014 Dec 10.
 25. Meyrignac O, Lagarde S, Bournet B, Mokrane FZ, Buscail L, Rousseau H, Otal P. Acute Pancreatitis: Extrapancreatic Necrosis Volume as Early Predictor of Severity. *Radiology*. 2015 Feb 2:141494.
 26. Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Value of the different prognostic systems and biological markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2010 Aug; 45(7-8): 959-70.

27. Dambrauskas Z, Giese N, Gulbinas A, Giese T, Berberat PO, Pundzius J, Barauskas G, Friess H. Different profiles of cytokine expression during mild and severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2010 Apr 21;16(15):1845-53.
28. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, Itoi T, Sata N, Gabata T, Igarashi H, Kataoka K, Hirota M, Kadoya M, Kitamura N, Kimura Y, Kiriya S, Shirai K, Hattori T, Takeda K, Takeyama Y, Hirota M, Sekimoto M, Shikata S, Arata S, Hirata K. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015 Jun;22(6):405-32.
29. H.G. Beger, B. Rau, J. Mayer, U. Pralle. Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg*, 21 (1997), pp. 130–135.
30. Hamada S, Masamune A, Kikuta K, Hirota M, Tsuji I, Shimosegawa T. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. *Pancreas*. 2014 Nov;43(8):1244-8.
31. Yadav D. Recent advances in the epidemiology of alcoholic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011 Apr;13(2):157-65.
32. Pant C, Deshpande A, Olyae M, Anderson MP, Bitar A, Steele MI, Bass PF 3rd, Sferra TJ. Epidemiology of acute pancreatitis in hospitalized children in the United States from 2000-2009. *PLoS One*. 2014 May 7;9(5):e95552.
33. Roberts SE, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans PA. The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Sep;38(5):539-48.
34. Vidarsdottir H, Möller PH, Vidarsdottir H, Thorarinsdottir H, Björnsson ES. Acute pancreatitis: a prospective study on incidence, etiology, and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Sep;25(9):1068-75.
35. Zheng Y, Zhou Z, Li H, Li J, Li A, Ma B, Zhang T, Liao Q, Ye Y, Zhang Z, Yang Y, Wang Z, Zhang Z, Yang J, Li F. A multicenter study on

- etiology of acute pancreatitis in beijing during 5 years. *Pancreas*. 2015 Apr; 44(3):409-14.
36. da Costa DW, Boerma D, van Santvoort HC, Horvath KD, Werner J, Carter CR, Bollen TL, Gooszen HG, Besselink MG, Bakker OJ. Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*. 2014 Jan;101(1):e65-79.
 37. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim KJ, Lennon AM, Khashab MA, Kalloo AN, Singh VK. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastroint Endosc* 2015;81:143–9.
 38. Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: underdiagnosis and overdiagnosis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2706-2708.
 39. Hung WY, Abreu Lanfranco O. Contemporary review of drug-induced pancreatitis: A different perspective. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014 Nov 15;5(4):405-15.
 40. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 648-61.
 41. Davis PJ, Eltawil KM, Abu-Wasel B, Walsh MJ, Topp T, Molinari M. Effect of obesity and decompressive laparotomy on mortality in acute pancreatitis requiring intensive care unit admission. *World J Surg*. 2013 Feb;37(2):318-32.
 42. Yashima Y, Isayama H, Tsujino T, Nagano R, Yamamoto K, Mizuno S, Yagioka H, Kawakubo K, Sasaki T, Kogure H, Nakai Y, Hirano K, Sasahira N, Tada M, Kawabe T, Koike K, Omata M. A large volume of visceral adipose tissue leads to severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2011 Oct;46(10):1213-8.
 43. Chen SM, Xiong GS, Wu SM. Is obesity an indicator of complications and mortality in acute pancreatitis? An updated meta-analysis. *J Dig Dis*. 2012 May;13(5):244-51.

44. John BJ, Irukulla S, Abulafi AM, Kumar D, Mendall MA. Systematic review: adipose tissue, obesity and gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1511–23.
45. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev* 2010; 11: 11–8.
46. Yang YK, Chen M, Clements RH, Abrams GA, Aprahamian CJ, Harmon CM. Human mesenteric adipose tissue plays unique role versus subcutaneous and omental fat in obesity related diabetes. *Cell Physiol Biochem* 2008; 22: 531–8.
47. O'Leary DP, O'Neill D, McLaughlin P, O'Neill S, Myers E, Maher MM, Redmond HP. Effects of abdominal fat distribution parameters on severity of acute pancreatitis. *World J Surg.* 2012 Jul;36(7):1679-85.
48. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004 May;145(5):2273e82.
49. Marques-Vidal P, Bochud M, Bastardot F, Luscher T, Ferrero F, Gaspoz JM, Paccaud F, Urwyler A, von Känel R, Hock C, Waeber G, Preisig M, Vollenweider P. Association between inflammatory and obesity markers in a Swiss population-based sample (CoLaus Study). *Obes Facts* 2012;5(5):734e44.
50. Marques-Vidal P, Velho S, Waterworth D, Waeber G, von Kanel R, Vollenweider P. The association between inflammatory biomarkers and metabolically healthy obesity depends of the definition used. *Eur J Clin Nutr* 2012 Apr;66(4):426e35.
51. Panee J. Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine* 2012 Oct;60(1):1e12.
52. Esposito K, Pontillo A, Giugliano F, Giugliano G, Marfella R, Nicoletti G, Giugliano D. Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Mar;88(3):1055e8.

53. Manigrasso MR, Ferroni P, Santilli F, Taraborelli T, Guagnano MT, Michetti N, Davi G. Association between circulating adiponectin and interleukin-10 levels in android obesity: effects of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Oct;90(10):5876e9.
54. Sun X, Huang X, Zhao R, Chen B, Xie Q. Meta-analysis: Tobacco smoking may enhance the risk of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2015 Mar 11.
55. Majumder S, Gierisch JM, Bastian LA. The Association of Smoking and Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pancreas*. 2015 May;44(4):540-6.
56. Sadr-Azodi O, Andrén-Sandberg Å, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study. *Gut* 2012; 61: 262–67.
57. Girman CJ, Kou TD, Cai B, Alexander CM, O'Neill EA, Williams-Herman DE, Katz L. Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 766–71.
58. Urushihara H, Taketsuna M, Liu Y, Oda E, Nakamura M, Nishiuma S, Maeda R. Increased risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: an observational study using a Japanese hospital database. *PLoS One* 2012; 7: e53224.
59. Lai SW, Muo CH, Liao KF, Sung FC, Chen PC. Risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes and risk reduction on anti-diabetic drugs: a population-based cohort study in Taiwan. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1697–704.
60. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2009; 32: 834–38.
61. Yang L, He Z, Tang X, Liu J. Type 2 diabetes mellitus and the risk of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Feb;25(2):225-31.

62. Zechner D, Spitzner M, Müller-Graff T, Vollmar B. Diabetes increases pancreatitis induced systemic inflammation but has little effect on inflammation and cell death in the lung. *Int J Exp Pathol*. 2014 Dec;95(6):411-7.
63. Frey C, Zhou H, Harvey D, White RH. Co-morbidity is a strong predictor of early death and multi-organ system failure among patients with acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:733-42.
64. Bradley EL III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993;128:586-90.
65. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013 Jan;62(1):102-11.
66. Phillip V, Steiner JM, Algül H. Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014 Aug 15;5(3):158-68.
67. Forsmark CE, Gardner TB; Prediction and management of severe acute pancreatitis; Springer, 2015.
68. Singh VK, Bollen TL, Wu BU, Repas K, Maurer R, Yu S, Morteale KJ, Conwell DL, Banks PA. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Dec;9(12):1098-103.
69. Howard JM, Wagner SM. Pancreatography after recovery from massive pancreatic necrosis. *Ann Surg*. 1989 Jan;209(1):31-5.
70. Bakker OJ, van Santvoort H, Besselink MG, Boermeester MA, van Eijck C, Dejong K, van Goor H, Hofker S, Ahmed Ali U, Gooszen HG, Bollen TL; Dutch Pancreatitis Study Group. Extrapancreatic necrosis without pancreatic parenchymal necrosis: a separate entity in necrotising pancreatitis? *Gut*. 2013 Oct;62(10):1475-80.

71. Banks PA, Gerzof SG, Langevin RE, Silverman SG, Sica GT, Hughes MD. CT-guided aspiration of suspected pancreatic infection: bacteriology and clinical outcome. *Int J Pancreatol.* 1995 Dec;18(3):265-70.
72. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* 1990 Feb;174(2):331-6.
73. Lenhart DK, Balthazar EJ. MDCT of acute mild (nonnecrotizing) pancreatitis: abdominal complications and fate of fluid collections. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Mar;190(3):643-9.
74. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med.* 1995 Oct;23(10):1638-52.
75. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996 Jul;22(7):707-10.
76. Brown LA, Hore TA, Phillips AR, Windsor JA, Petrov MS. A systematic review of the extra-pancreatic infectious complications in acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2014 Nov-Dec;14(6):436-43.
77. Vege SS, Gardner TB, Chari ST, Munukuti P, Pearson RK, Clain JE, Petersen BT, Baron TH, Farnell MB, Sarr MG. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include "moderately severe acute pancreatitis". *Am J Gastroenterol.* 2009 Mar;104(3):710-5.
78. Talukdar R, Clemens M, Vege SS. Moderately severe acute pancreatitis: prospective validation of this new subgroup of acute pancreatitis. *Pancreas.* 2012 Mar;41(2):306-9.
79. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2002;89:298–302.

80. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. 2004;53:1340–4.
81. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2006;93:738–44.
82. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips AR, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010;139:813–20.
83. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, Lévy P, Maraví-Poma E, Petrov MS, Shimosegawa T, Siriwardena AK, Uomo G, Whitcomb DC, Windsor JA; Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (PANCREA). *Ann Surg*. 2012 Dec;256(6):875-80.
84. Acevedo-Piedra NG, Moya-Hoyo N, Rey-Riveiro M, Gil S, Sempere L, Martínez J, Lluís F, Sánchez-Payá J, de-Madaria E. Validation of the determinant-based classification and revision of the Atlanta classification systems for acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Feb;12(2):311-6.
85. Nawaz H, Mounzer R, Yadav D, Yabes JG, Slivka A, Whitcomb DC, Papachristou GI. Revised Atlanta and determinant-based classification: application in a prospective cohort of acute pancreatitis patients. *Am J Gastroenterol*. 2013 Dec;108(12):1911-7.
86. Chen Y, Ke L, Tong Z, Li W, Li J. Association between severity and the determinant-based classification, atlanta 2012 and atlanta 1992, in acute pancreatitis: a clinical retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Apr;94(13):e638.
87. Choi JH, Kim MH, Oh D, Paik WH, Park do H, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Clinical relevance of the revised Atlanta classification focusing on severity stratification system. *Pancreatol*. 2014 Sep-Oct;14(5):324-9.

88. Testoni PA. Acute recurrent pancreatitis: Etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 7;20(45):16891-901.
89. Bertilsson S, Swärd P, Kalaitzakis E. Factors That Affect Disease Progression After First Attack of Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr 21.
90. Lee PJ, Bhatt A, Holmes J, Podugu A, Lopez R, Walsh M, Stevens T. Decreased Severity in Recurrent Versus Initial Episodes of Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 2015 Apr 21.
91. Hedström J, Kemppainen E, Andersén J, Jokela H, Puolakkainen P, Stenman UH. A comparison of serum trypsinogen-2 and trypsin-2-alpha1-antitrypsin complex with lipase and amylase in the diagnosis and assessment of severity in the early phase of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2001 Feb; 96(2): 424–30.
92. Coffey MJ, Nightingale S, Ooi CY. Serum lipase as an early predictor of severity in pediatric acute pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Jun;56(6):602-8.
93. Fabre A, Boulogne O, Gaudart J, Mas E, Olives JP, Sarles J. Evaluation of serum lipase as predictor of severity of acute pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Apr;58(4):e41-2.
94. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2000;20:367–72.
95. Brown A, James-Stevenson T, Dyson T, Grunckenmeier D. The panc 3 score: a rapid and accurate test for predicting severity on presentation in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(9):855–8.
96. Pongprasobchai S, Jianjaroonwong V, Charatcharoenwitthaya P, Komoltri C, Tanwadee T, Leelakusolvong S, Pausawasdi N, Srikureja W, Chainuvati S, Prachayakul V, Manatsathit S, Kachintorn U. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the prediction of severity of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2010 Nov; 39(8): 1226–30.

97. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, Besselink MG, Repas K, van Santvoort HC et al. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Arch Intern Med*. 2011 Apr 11; 171(7): 669–76.
98. Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, Dixit VK. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis. *HPB Surg*. 2013;2013:367581.
99. Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S, Parks RW. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: Systematic review. *Surgery* 2009; 146(1): 72–81.
100. Woo SW, Noh MH, Kim BG, Hsing CT, Han JS, Ryu SH et al. Comparison of Serum Procalcitonin with Ranson, APACHE-II, Glasgow and Balthazar CT Severity Index Scores in Predicting Severity of Acute Pancreatitis. *Korean J Gastroenterol*; 2011 Vol. 58 No. 1, 31–37.
101. Kim BG, Noh MH, Ryu CH, Nam HS, Woo SM, Ryu SH, Jang JS, Lee JH, Choi SR, Park BH. A comparison of the BISAP score and serum procalcitonin for predicting the severity of acute pancreatitis. *Korean J Intern Med*, 2013; 28: 322–329.
102. Huang W, Altaf K, Jin T, Xiong JJ, Wen L, Javed MA, Johnstone M, Xue P, Halloran CM, Xia Q. Prediction of the severity of acute pancreatitis on admission by urinary trypsinogen activation peptide: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013 Jul 28; 19(28): 4607–15.
103. Deng L, Wang L, Yong F, Xiong J, Jin T, De La Iglesia-Garcia D, Bharucha S, Altaf K, Huang W, Xia Q. Prediction of the severity of acute pancreatitis on admission by carboxypeptidase-B activation peptide: A systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem*. 2015 Apr 25.

104. Nieminen A, Maksimow M, Mentula P, Kyhälä L, Kylänpää L, Puolakkainen P, Kempainen E, Repo H, Salmi M. Circulating cytokines in predicting development of severe acute pancreatitis. *Crit Care*. 2014 May 21;18(3):R104.
105. Patel K, Trivedi RN, Durgampudi C, Noel P, Cline RA, DeLany JP, Navina S, Singh VP. Lipolysis of visceral adipocyte triglyceride by pancreatic lipases converts mild acute pancreatitis to severe pancreatitis independent of necrosis and inflammation. *Am J Pathol*. 2015 Mar;185(3):808-19.
106. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Adiponectin as a routine clinical biomarker. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jan;28(1):119-30.
107. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-1301.
108. Ajuwon KM, Spurlock ME. Adiponectin inhibits LPS induced NF-kappaB activation and IL-6 production and increases PPARgamma2 expression in adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R1220-R1225.
109. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323: 630-635.
110. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
111. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Bloom SR, Lechler RI. Leptin inhibits the anti-CD3-driven proliferation of peripheral blood T cells but enhances the production of proinflammatory cytokines. *J Leukoc Biol*. 2002 Aug;72(2):330-8.

112. Luk T, Malam Z, Marshall JC. Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)/visfatin: a novel mediator of innate immunity. *J Leukoc Biol* 2008; 83: 804-816.
113. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005; 174: 5789-5795.
114. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci.* 2013 Apr 20;9(2):191-200.
115. Liu P, Li H, Cepeda J, Zhang LQ, Cui X, Garcia JG, Ye SQ. Critical role of PBEF expression in pulmonary cell inflammation and permeability. *Cell Biol Int* 2009; 33: 19-30.
116. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, Tilg H. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178: 1748-1758.
117. Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Ehtesham NZ. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NFkappaB dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334: 1092-1101.
118. Hsu CL, Lin YJ, Ho CT, Yen GC. The inhibitory effect of pterostilbene on inflammatory responses during the interaction of 3T3-L1 adipocytes and RAW 264.7 macrophages. *J Agric Food Chem.* 2013 Jan 23;61(3):602-10.
119. Jiang CY, Wang W, Tang JX, Yuan ZR. The adipocytokine resistin stimulates the production of proinflammatory cytokines TNF- α and IL-6 in pancreatic acinar cells via NF- κ B activation. *J Endocrinol Invest.* 2013 Dec;36(11):986-92.
120. Schäffler A, Schölmerich J. The role of adiponectin in inflammatory gastrointestinal diseases. *Gut* 2009; 58: 317-322.
121. Karpavicius A, Dambrauskas Z, Sileikis A, Vitkus D, Strupas K. Value of adipokines in predicting the severity of acute pancreatitis: comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 2012 Dec 7;18(45):6620-7.

122. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Localio SA. Objective early identification of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1974 Jun; 61(6): 443–51.
123. Banks PA, Freeman ML; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379-400.
124. De Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: A meta-analytic study. *Crit Care Med* 1999; 27: 2272-83.
125. Forsmark CE, Baillie J; AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2007 May;132(5):2022-44. Review
126. Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC, Mckay AJ, Mackenzie I, O'Neill J, Blumgart LH. A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1978; 65(5): 337–341.
127. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818–29.
128. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23: 1638–1652.
129. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998 Nov; 26(11): 1793–800.
130. Harrison DA, D'Amico G, Singer M. The Pancreatitis Outcome Prediction (POP) Score: a new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med.* 2007 Jul;35(7):1703-8.

131. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*. 1992;101:1481–3.
132. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Morteale KJ, Banks PA. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1247–51.
133. 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.
134. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Johannes RS, Morteale KJ, Conwell DL, Banks PA. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2009 Apr; 104(4): 966–71.
135. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jun; 7(6): 702–5.
136. Oskarsson V, Mehrabi M, Orsini N, Hammarqvist F, Segersvärd R, Andréén-Sandberg A, Sadr Azodi O. Validation of the harmless acute pancreatitis score in predicting nonsevere course of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2011; 11(5): 464–8.
137. Talukdar R, Sharma M, Deka A, Teslima S, Dev Goswami A, Goswami A, Baro A, Nageshwar Reddy D. Utility of the "harmless acute pancreatitis score" in predicting a non-severe course of acute pancreatitis: a pilot study in an Indian cohort. *Indian J Gastroenterol*. 2014 Jul;33(4):316-21.
138. Fukuda JK, Franzon O, Resende-Filho Fde O, Kruel NF, Ferri TA. Prognosis of acute pancreatitis by Panc 3 score. *Arq Bras Cir Dig*. 2013 Jun;26(2):133-5.
139. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, Morteale KJ. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring

- systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2012 Apr; 107(4): 612–9.
140. Cho YS, Kim HK, Jang EC, Yeom JO, Kim SY, Yu JY, Kim YJ, Do KR, Kim SS, Chae HS. Usefulness of the bedside index for severity in acute pancreatitis in the early prediction of severity and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas.* 2013 Apr; 42(3): 483–7.
 141. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, Whitcomb DC. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2010 Feb; 105(2): 435–41.
 142. Mounzer R, Langmead CJ, Wu BU, Evans AC, Bishehsari F, Muddana V, Singh VK, Slivka A, Whitcomb DC, Yadav D, Banks PA, Papachristou GI. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2012 Jun; 142(7): 1476–82.
 143. Juneja D, Gopal PB, Ravula M. Scoring systems in acute pancreatitis: which one to use in intensive care units? *J Crit Care.* 2010 Jun; 25(2): 358.
 144. Adam F, Bor C, Uyar M, Demirağ K, Çankayalı İ. Severe acute pancreatitis admitted to intensive care unit: SOFA is superior to Ranson's criteria and APACHE II in determining prognosis. *Turk J Gastroenterol.* 2013;24(5):430-5.
 145. Zhang J, Shahbaz M, Fang R, Liang B, Gao C, Gao H, Ijaz M, Peng C, Wang B, Niu Z, Niu J. Comparison of the BISAP scores for predicting the severity of acute pancreatitis in Chinese patients according to the latest Atlanta classification. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014 Sep;21(9):689-94.
 146. Cho JH, Kim TN, Chung HH, Kim KH. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2015 Feb 28;21(8):2387-94.

147. Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich DP, Megibow AJ, Caccavale R, Cooper MM. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology*. 1985 Sep; 156(3): 767–72.
148. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990 Feb; 174(2): 331–6.
149. Morteke KJ, Wiesner W, Intriere L, Shankar S, Zou KH, Kalantari BN, Perez A, vanSonnenberg E, Ros PR, Banks PA, Silverman SG. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Nov; 183(5): 1261–5.
150. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, Morteke KJ. Comparative evaluation of the modified CT severity index and CT severity index in assessing severity of acute pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Aug; 197(2): 386–92.
151. Schröder T, Kivisaari L, Somer K, Standertskjöld-Nordenstam CG, Kivilaakso E, Lempinen M. Significance of extrapancreatic findings in computed tomography (CT) of acute pancreatitis. *Eur J Radiol*. 1985 Nov; 5(4): 273–5.
152. London NJ, Neoptolemos JP, Lavelle J, Bailey I, James D. Contrast-enhanced abdominal computed tomography scanning and prediction of severity of acute pancreatitis: a prospective study. *Br J Surg*. 1989 Mar; 76(3): 268–72.
153. King NK, Powell JJ, Redhead D, Siriwardena AK. A simplified method for computed tomographic estimation of prognosis in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2003 Apr; 38(4): 433–6.
154. De Waele JJ, Delrue L, Hoste EA, De Vos M, Duyck P, Colardyn FA. Extrapancreatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of disease severity in acute pancreatitis: evaluation of a new scoring system. *Pancreas*. 2007 Mar; 34(2): 185–90.
155. Bakker OJ, van Santvoort H, Besselink MG, Boermeester MA, van Eijck C, Dejong K, van Goor H, Hofker S, Ahmed Ali U, Gooszen HG, Bollen TL; Dutch Pancreatitis Study Group. Extrapancreatic necrosis without

- pancreatic parenchymal necrosis: a separate entity in necrotising pancreatitis? *Gut*. 2013 Oct;62(10):1475-80.
156. Rana SS, Sharma V, Sharma RK, Chhabra P, Gupta R, Bhasin DK. Clinical significance of presence and extent of extrapancreatic necrosis in acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr;30(4):794-8.
157. Sharma V, Rana SS, Sharma RK, Gupta R, Bhasin DK. Clinical outcomes and prognostic significance of early vs. late computed tomography in acute pancreatitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014 Oct 10.
158. Ogawa M, Hirota M, Hayakawa T, Matsuno S, Watanabe S, Atomi Y, Otsuki M, Kashima K, Koizumi M, Harada H, Yamamoto M, Nishimori I. Development and use of a new staging system for severe acute pancreatitis based on a nationwide survey in Japan. *Pancreas*. 2002 Nov; 25(4): 325–30.
159. Takeda K, Yokoe M, Takada T, Kataoka K, Yoshida M, Gabata T, Hirota M, Mayumi T, Kadoya M, Yamanouchi E, Hattori T, Sekimoto M, Amano H, Wada K, Kimura Y, Kiriya S, Arata S, Takeyama Y, Hirota M, Hirata K, Shimosegawa T. Assessment of severity of acute pancreatitis according to new prognostic factors and CT grading. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010 Jan; 17(1): 37–44.
160. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, Isayama H, Horiguchi H, Fushimi K, Koike K. Japanese severity score for acute pancreatitis well predicts in-hospital mortality: a nationwide survey of 17,901 cases. *J Gastroenterol*. 2013 Feb 19.
161. Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Kamei K, Satoi S, Sawa H, Shinzeki M, Ku Y, Kuroda Y, Ohyanagi H. Utility of the new Japanese severity score and indications for special therapies in acute pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2009; 44(5): 453–9.
162. Suzuki M, Saito N, Naritaka N, Nakano S, Minowa K, Honda Y, Ohtsuka Y, Yamataka A, Shimizu T. Scoring system for the prediction of severe acute pancreatitis in children. *Pediatr Int*. 2015 Feb;57(1):113-8.

163. Whitlock TL, Repas K, Tignor A, Conwell D, Singh V, Banks PA, Wu BU. Early readmission in acute pancreatitis: incidence and risk factors. *Am J Gastroenterol*. 2010 Nov;105(11):2492-7.
164. Anand N, Park JH, Wu BU. Modern management of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012 Mar;41(1):1-8.
165. Whitlock TL, Tignor A, Webster EM, Repas K, Conwell D, Banks PA, Wu BU. A scoring system to predict readmission of patients with acute pancreatitis to the hospital within thirty days of discharge. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Feb;9(2):175-80.
166. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2535.
167. Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J, Reitsma J, Bossuyt PM, Kleijnen J. Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. *Health Technol Assess* 2004; 8: iii, 1-234
168. De Odorico I, Spaulding KA, Pretorius DH, Lev-Toaff AS, Bailey TB, Nelson TR. Normal Splenic Volumes Estimated Using Three-Dimensional Ultrasonography. *J Ultrasound Med*. 1999 Mar;18(3):231-6.
169. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, Khoury J. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke*. 1996;27:1304–1305.
170. Shabana W, Peeters E, De Maeseneer M. Measuring Thyroid Gland Volume: Should We Change the Correction Factor? *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Jan;186(1):234-6.
171. Robin XA, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C, Muller MJ. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curve. *BMC Bioinformatics*. 2011; 12:77.
172. Jacob AO, Stewart P, Jacob O. Early surgical intervention in severe acute pancreatitis: Central Australian experience. *ANZ J Surg*. 2014 May 30.

173. Rana SS, Sharma V, Sharma RK, Chhabra P, Gupta R, Bhasin DK. Clinical significance of presence and extent of extrapancreatic necrosis in acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Apr;30(4):794-8.
174. Demirci S, Akbal E, Koçak E, Taş A, Köklü S. Adipokine levels in the course of mild biliary pancreatitis. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(4):271-4.

1 priedas. Sisteminė literatūros apžvalga



Online Submissions: <http://www.wjgnet.com/esps/wjg@wjgnet.com>
doi:10.3748/wjg.v18.i45.6620

World J Gastroenterol 2012 December 7; 18(45): 6620-6627
ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)
© 2012 Baishideng. All rights reserved.

BRIEF ARTICLE

Value of adipokines in predicting the severity of acute pancreatitis: Comprehensive review

Andrius Karpavicius, Zilvinas Dambrauskas, Audrius Sileikis, Dalius Vitkus, Kestutis Strupas

Andrius Karpavicius, Audrius Sileikis, Kestutis Strupas, Clinic of Gastroenterology, Nephrology, Urology and Surgery, Faculty of Medicine, Vilnius University, LT-01513 Vilnius, Lithuania

Andrius Karpavicius, Audrius Sileikis, Kestutis Strupas, Center of Abdominal Surgery, Vilnius University Hospital "Santariskiu klinikos", LT-08661 Vilnius, Lithuania

Zilvinas Dambrauskas, Department of Surgery, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, LT-50009 Kaunas, Lithuania

Zilvinas Dambrauskas, Institute for Research of Digestive System, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, LT-50009 Kaunas, Lithuania

Dalius Vitkus, Department of Physiology, Biochemistry, Microbiology, and Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University, LT-01513 Vilnius, Lithuania

Author contributions: Karpavicius A, Dambrauskas Z and Vitkus D performed the database search and quality assessment, analyzed and interpreted the data, drafted the manuscript; Dambrauskas Z and Sileikis A drafted the study concept and design; Strupas K supervised the study and critically revisited the manuscript for important intellectual content.

Correspondence to: Andrius Karpavicius, MD, Center of Abdominal Surgery, Vilnius University Hospital "Santariskiu klinikos", Santariskiu 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania. andrius.karpavicius@gmail.com

Telephone: +370-614-35747 Fax: +370-5-2365101
Received: July 10, 2012 Revised: September 18, 2012
Accepted: September 22, 2012

Published online: December 7, 2012

prediction of severity and/or complications of AP were selected for further analysis. Each article had to contain information about the levels of measured adipokines, diagnosis and verification of AP, to specify presence of pancreatic necrosis, organ dysfunction and/or mortality rates. From the very beginning, study was carried out adhering to the PRISMA checklist and flowchart for systemic reviews. To assess quality of all included human studies, the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies tool was used. Because of the high heterogeneity between the studies, it was decided to refrain from the statistical processing or meta-analysis of the available data.

RESULTS: Nine human and three experimental studies were included into review. In experimental studies significant differences between leptin concentrations at 24 and 48 h in control, acute edematous and acute necrotizing pancreatitis groups were found ($P = 0.027$ and $P < 0.001$). In human studies significant differences between leptin and resistin concentrations in control and acute pancreatitis groups were found. 1-3 d serum adiponectin threshold of 4.5 $\mu\text{g/mL}$ correctly classified the severity of 81% of patients with AP. This threshold yielded a sensitivity of 70%, specificity 85%, positive predictive value 64%, negative predictive value 88% (area under curve 0.75). Resistin and visfatin concentrations differ significantly between mild and severe acute pancreatitis groups, they correlate with severity of disease, need for interventions and outcome. Both adipokines are good markers for parapancreatic necrosis and the cut-off values of 11.9 ng/mL and 1.8 ng/mL respectively predict the high ranges of radiological scores. However, the review revealed that all nine human studies with adipokines are very different in terms of methodology and objectives, so it is difficult to generalize their results. It seems that concentrations of the leptin and resistin increases significantly in patients with acute pancreatitis compared with controls. Serum levels of adiponectin, visfatin and especially resistin (positive correlation with Acute Physiology and Chronic

Abstract

AIM: To analyze the prognostic value of adipokines in predicting the course, complications and fatal outcome of acute pancreatitis (AP).

METHODS: We performed the search of PubMed database and the systemic analysis of the literature for both experimental and human studies on prognostic value of adipokines in AP for period 2002-2012. Only the papers that described the use of adipokines for



WJG | www.wjgnet.com

6620

December 7, 2012 | Volume 18 | Issue 45 |

Health Evaluation II, Ranson and C-reactive protein) are significantly different in mild acute pancreatitis and severe acute pancreatitis patients, so, they can serve as a markers for the disease severity prediction. Resistin and visfatin can also be used for pancreatic and parapancreatic necrosis prediction, interventions needs and possible, outcome.

CONCLUSION: High levels of adipokines could allow for prediction of a severe disease course and outcome even in small pancreatic lesions on computed tomography scans.

© 2012 Baishideng. All rights reserved.

Key words: Adipokines; Acute; Pancreatitis; Severity; Prediction

Peer reviewers: Dr. Rupjyoti Talukdar, MD, Department of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, 200 1st Street SW, Rochester, MN 55905, United States; Dr. Zoltan Rakonczay, MD, PhD, First Department of Medicine, University of Szeged, PO Box 427, H-6701 Szeged, Hungary

Karpavicius A, Dambrauskas Z, Sileikis A, Vitkus D, Strupas K. Value of adipokines in predicting the severity of acute pancreatitis: Comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2012; 18(45): 6620-6627 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v18/i45/6620.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i45.6620>

INTRODUCTION

Acute pancreatitis (AP) is a common disease with a wide spectrum of severity. Its incidence is about 30-113 cases per 100 000 individuals, with the overall mortality rate of 10%-15%^[1-4]. Most episodes of AP are mild and self-limiting, but up to 10%-20% of patients develop severe AP with mortality ranging from 29% to 43%^[5,6]. Over past two decades mortality rate in early phase of AP associated with the systemic inflammatory response syndrome decreased significantly, but mortality in the late phase remains high. It is believed that the cause of death in late phase is predominantly linked to the development of infected necrosis and septic complications^[7], thus resulting in multiple organ failure and severe sepsis^[8,9]. Because of the systemic complications and high mortality, a considerable interest in the early prediction of the disease course and severity remains.

Pancreatic enzyme levels poorly correlate with the severity of AP, thus prognosis is commonly based on clinical scores. The first disease specific prognostic score was proposed by Ranson in 1974, which later was complemented by a number of pancreatitis specific and organ failure scores, including Glasgow/Imrie (1984), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II (1985), Multiple Organ Dysfunction Score (1995), Sequential Organ Failure Assessment (1998), Pancreatitis Outcome Prediction (2007), Bedside Index of Severity in Acute

Pancreatitis (2009), and many others. Although, the accuracy of such scores is high enough (Table 1)^[10-14], all of them are multifactorial and rather uncomfortable for everyday use, so a great attention is still given for seeking a single prognostic marker. The most widely explored and described single predictor is C-reactive protein (CRP), which remains very useful, because it is accurate, cheap, and widely available. However, its concentration reaches a peak on third day of the disease, so it has a greatest prognostic value approximately 48 h after the onset of the symptoms. Optimal cut-off value recommended by almost all societies for disease course prediction is 150 mg/L. CRP has sensitivity of 80%, specificity of 84% with area under curve (AUC) 0.84 in predicting severity of the disease 48 h after admission with a cut-off of 150 mg/L^[15]. There is little data on the value of CRP on prediction of development of pancreatic necrosis. Some studies demonstrated that a cut-off of as low as 71 mg/L is sufficient to predict development of clinically significant (volume > 30%) necrosis with a sensitivity of 78.79%, specificity of 71.43% and AUC 0.766^[12].

The main problem remains, that neither prognostic scores nor single predictors can't accurately predict the disease course and severity, development of pancreatic or peripancreatic necrosis, and outcomes during the first hours or even days of hospitalization. Therefore, there is a great stimulus for seeking new accurate and easy to use predictors. Perhaps, the least studied group of predictors in AP is adipokines, including adiponectin, leptin, resistin and visfatin.

Adiponectin is being produced exclusively in adipocytes and plays an important role in the inhibition of the inflammatory response^[16,17]. Adiponectin depresses nuclear factor kappa B signaling in endothelial cells and adipocytes, induces the anti-inflammatory cytokine interleukin (IL)-10 and IL-1 receptor antagonist in leukocytes^[18-20].

Leptin is an adipocyte-derived hormone that acts centrally in the hypothalamus to regulate body waste and peripheral energy expenditure^[21]. The presence of leptin and expression of its receptors have been detected in other tissues, also in pancreas^[22]. This suggests, that leptin may modulate pancreatic function and inflammatory response in pancreatitis.

Resistin and visfatin are the adipohormones, produced by neutrophils, macrophages, bone marrow and WAT^[23,24]. They can induce the synthesis of pro-inflammatory cytokines, such as IL-6, IL-1 β , tumor necrosis factor alpha, that is why their role in inflammatory response has been suggested^[24-27].

It is now widely accepted, that white adipose tissue is an active endocrine organ, which is also involved in pathogenesis of AP. Peripancreatic fat cells necrosis might cause a massive release of cytokines (IL-1, IL-6, tumor necrosis factor) and adipokines, that possibly cause multi-organ dysfunction and whole body metabolic changes. It is hypothesized that the extent of peripancreatic fat-cell necrosis determines the severity of pancreatitis, and an early increase of adipocyte-specific marker proteins might serve as predictor of the clinical course^[28].



Table 1 Pancreatitis prediction scores

Score	Sensitivity (%)			Specificity (%)			AUC		
	Course	Necrosis	Mortality	Course	Necrosis	Mortality	Course	Necrosis	Mortality
Ranson, 1974	84	77	100	90	88	77	0.94	0.85	0.95
Glasgow/Imrie, 1984	70	82	89	83	73	70	0.84	0.82	0.80
APACHE II, 1985	70	63	100	72	69	66	0.78	0.72	0.90
MODS, 1995	73	69	89	81	74	90	0.84	0.78	0.93
SOFA, 1996/1998	76		87	69		90	0.81		0.93
POP, 2007	83	51	78	71	95	86	0.86	0.71	0.89
BISAP, 2009	38	33	57	92	91	88	0.81	0.78	0.82

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; MODS: Multiple Organ Dysfunction Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; POP: Pancreatitis Outcome Prediction; BISAP: Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis; AUC: Area under curve.

Table 2 Reviewer judgments of methodological quality of included human studies according to the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies tool

	Konturek <i>et al</i> ^[30]	Leśniowski <i>et al</i> ^[33]	Duarte-Rojo <i>et al</i> ^[34]	Tukiainen <i>et al</i> ^[35]	Sharma <i>et al</i> ^[36]	Schäffler <i>et al</i> ^[37]	Schäffler <i>et al</i> ^[38]	Schäffler <i>et al</i> ^[39]	Daniel <i>et al</i> ^[40]
Patients spectrum	No	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Selection criteria	Unclear	No	No	No	Yes	No	No	No	Yes
Reference standart	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Period between IT and RS	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Verification	Unclear	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes
Same RS	No	Yes	No	No	Yes	No	No	No	Yes
RS independence on IT	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
IT replication	Yes	No	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes
RS replication	No	No	No	No	No	No	No	No	No
IT interpretation	No	No	No	No	No	No	No	No	No
RS interpretation	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No
Data in practice	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Report	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Withdrawals	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Total	8 yes	7 yes	6 yes	8 yes	9 yes	7 yes	8 yes	8 yes	11 yes

IT: Index test; RS: Reference standart.

The aim of this study is to analyze and review the available information about the prognostic value of adipokines in predicting the course of AP, development of pancreatic and peripancreatic necrosis, infectious complications, need for interventional treatment, and fatal outcome. The main objective of the study is to compare the prognostic value of adipokines with already well established single predictors and multifactorial scores in the clinical context.

MATERIALS AND METHODS

We performed the search of PubMed database (service of the United States National Library of Medicine that includes citations from MEDLINE and other life science journals for biomedical articles) and the systemic analysis of the literature for both experimental and human studies on prognostic value of adipokines in AP for period 2002-2012. Keywords (keywords and textwords) for the search were adipokines, adipocytokines, visfatin, resistin, adiponectin, leptin, acute pancreatitis, pancreatic necrosis, peripancreatic necrosis. Further we searched the references of identified articles to find additional sources of information. Only articles in English language were

included in the analysis. Dual publications were excluded. All identified papers (title, abstract and subsequently full text) were independently evaluated by two investigators. Only the papers that described the use of adipokines for prediction of severity and/or complications of AP were selected for further analysis. To be included in the systematic review, each article had to contain information about the levels of measured adipokines, diagnosis and verification of AP, to specify presence of pancreatic necrosis, organ dysfunction and/or mortality rates. All disagreements were resolved by discussion with other two investigators. From the very beginning study was carried out adhering to the PRISMA checklist and flowchart for systemic reviews.

To assess quality of all included human studies the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies tool was used^[29]. Quality assessment was performed independently by three researches and all disagreements were resolved by review and discussion with the fourth investigator. The result of the human studies quality assessment is shown in Table 2. Based on the judges' evaluation 8 of 9 studies got seven or more "yes", so the overall quality of included studies was good. However, all studies were very different. Four of them analyzed only one adipo-

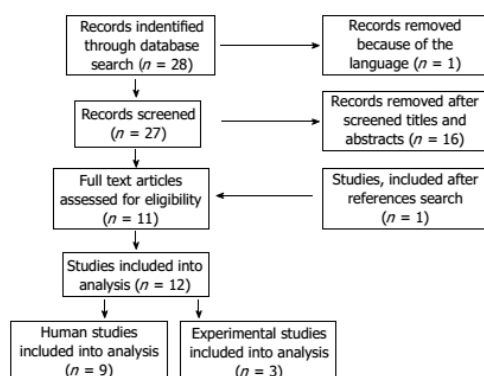


Figure 1 Selection of the studies for systematic review (PRISMA flow-chart). Records identified through database search, $n = 28$.

kine, two adipokines were analyzed in three studies, and the remaining two studies analyzed three adipokines. In two studies adipokines concentration was measured only in control and AP groups, without distinction of mild and severe acute pancreatitis.

Statistical analysis

Because of the high heterogeneity between the studies, lack of the uniform diagnostic criteria and high variation of the assessed adipokines profile it was decided to refrain from the statistical processing or meta-analysis of the available data.

RESULTS

Through database search 28 records were identified. After screening the titles and abstracts, 16 records were removed, because adipokines were not used for prediction of the disease course. One record was removed because of the language. In reference search one additional study was found. So, nine human and three experimental studies were further analyzed (Figure 1).

All three experimental studies were performed on rats. The only one adipokine leptin was analyzed. In all studies significant differences between leptin concentrations in control and acute pancreatitis groups was found^[30-32], one study analyzed leptin concentrations in control, acute edematous pancreatitis (AEP) and acute necrotizing pancreatitis (ANP). Significant difference at 12 h was found between controls and ANP group. At 24 and 48 h significant difference was found between controls and both AEP and ANP groups^[32] (Table 3).

All nine human studies (Table 4) with adipokines are very different in terms of methodology and objectives, so it is difficult to generalize their results. It seems that concentrations of the leptin and resistin increases significantly in patients with AP compared with controls. Serum levels of adiponectin, visfatin and especially resistin (positive correlation with APACHE II, Ranson and CRP) are significantly different in severe acute pancreatitis (SAP),

Table 3 Summary of the experimental studies on the prognostic value of adipokines in rats

Study	Groups	n	Leptin, ng/mL	P value
Konturek <i>et al</i> ^[30]	AP	6-8	7.5 (4.3-18.4)	$P < 0.01^1$
	Controls	6-8	2.1 (1.0-11.8)	
Yavuz <i>et al</i> ^[31]	AP	10	1.92 ± 0.1	$P < 0.001$
	CP	10	1.86 ± 0.13	
	Controls	10	0.78 ± 0.12	
Kerem <i>et al</i> ^[32]	AEP	30		$P < 0.001^2$
	ANP	30		
	Controls	30		

AP: Acute pancreatitis; CP: Chronic pancreatitis; AEP: Acute edematous pancreatitis; ANP: Acute necrotizing pancreatitis; CIP: Caerulein-induced pancreatitis. ¹The induction of CIP resulted in a significant increase of plasma levels of leptin; ²At 12 h leptin levels in ANP was higher than in controls, at 24 and 48 h leptin levels in AEP and ANP were higher than in controls.

mild acute pancreatitis (MAP) patients, so, they can serve as a markers for the disease severity prediction. Resistin and visfatin can also be used for pancreatic and parapancreatic necrosis prediction, interventions needs and possible, outcome.

DISCUSSION

Human studies (Table 4) began in 2002, when Konturek *et al*^[30] found, that median plasma leptin levels in AP were significantly increased as compared with controls. In 2007, Leśniowski *et al*^[33] found a significant differences between resistin concentrations in AP and control groups.

In study of Duarte-Rojo *et al*^[34] there was no significant independent association between leptin serum levels and severity of AP or fatal outcome. The similar results are published from Tukiainen *et al*^[35]: on admission plasma leptin levels do not correlate with AP severity. This study also did not confirm correlation between adiponectin levels and severity of AP. Despite of this, in 2009, Sharma *et al*^[36] has shown, that 1-3 d serum adiponectin threshold of 4.5 µg/mL correctly classified the severity of 81% of patients with AP. This threshold yielded a sensitivity of 70%, specificity 85%, positive predictive value 64%, negative predictive value 88% (AUC 75%).

Promising results are published from Schäffler *et al*^[37-39] group. They began their trial in 2006 and finished in 2011 with 41 SAP and 9 MAP patients. This study has shown, that resistin and visfatin concentrations has significant differences between MAP and SAP groups, they correlate with severity of disease, need for interventions and outcome. Both adipokines are good markers for parapancreatic necrosis and the cut-off values of 11.9 ng/mL and 1.8 ng/mL respectively allow to predict the high ranges of radiological scores. These results are consistent with Daniel *et al*^[40] study in 2010, which demonstrates, that resistin and visfatin may be possibly used for AP prognosis and disease monitoring.

Although Schäffler group provides some cut-off values of adipokines, which are associated with high radiological

Table 4 Summary of the human studies on the prognostic value of adipokines

Study	Patients and methods	Results	Conclusions
Konturek <i>et al</i> ^[50]	Prospective observational study (<i>n</i> = 45) Diagnosis of AP based on Atlanta criteria Adipokines studied: leptin Adipokines evaluated between 48-72 h of illness onetime AP (<i>n</i> = 15) <i>vs</i> controls (<i>n</i> = 30)	Leptin: AP/controls- 7.5 (4.3-18.4) ng/mL/2.1 (1.0-11.8) ng/mL	Median plasma leptin levels in AP were significantly increased as compared with controls
Duarte-Rojo <i>et al</i> ^[54]	Prospective observational study (<i>n</i> = 52) Diagnosis of AP based on typical clinical manifestations with at least a 3-fold increase of serum amylase and/or lipase Whenever uncertainty about diagnosis existed, CT-scan was performed to confirm/rule out AP Severe AP was considered when patients developed one or more local or systemic complications according to the Atlanta classification of AP Adipokines studied: leptin Adipokines evaluated onetime during the 1 d of hospital stay MAP (<i>n</i> = 38) <i>vs</i> SAP (<i>n</i> = 14)	There was no statistically significant association between leptin serum levels and severity of AP There was no difference in leptin measurements between patients favorable and fatal outcomes (<i>P</i> = 0.34) Time of evolution from onset of pain did not alter leptin values There was a positive correlation of BMI and leptin (<i>r</i> = 0.476, <i>P</i> < 0.001) in the whole group Predicted severity by modified Ranson's criteria correlated with Atlanta criteria (<i>r</i> = 0.414, <i>P</i> = 0.002); however, it did not correlate with leptin levels	Results do not support human leptin as a major pro-inflammatory signal involved in AP, nor as a protective and anti-inflammatory mediator It seems neither to be the link between obesity and a higher rate of complications in AP; nor a prognostic marker
Tukiainen <i>et al</i> ^[55]	Prospective observational study (<i>n</i> = 24) AP and SAP defined by Atlanta criteria Adipokines studied: leptin, adiponectin Adipokines evaluated on admission, on days 2-4, and on days 5-7 MAP (<i>n</i> = 12) <i>vs</i> SAP (<i>n</i> = 12)	In patients with SAP highest value of CRP was 349 mg/L (284-476 mg/L), with MAP 119 mg/L (11-367 mg/L) Leptin on admission SAP/MAP [6.1 (1.6-72.9) ng/L]/[9.0(2.5-36.5) ng/L], (<i>P</i> > 0.05); on days 2-4, 7.7 (1.6-13.9) ng/L/3.8(1.6-12.9) ng/L, (<i>P</i> > 0.05) Adiponectin on admission SAP/MAP, [5642 (1201-19 400) ng/L]/[6314 (1980-24 340) ng/L], (<i>P</i> > 0.05) Balthazar score: 4 (1-5), Schroeder score: 5 (1-7), Necrosis score: 2(1-4) Ranson: 3 (0-7), Apache II: 12 (4-37)	Plasma levels of adiponectin and leptin do not correlate with AP severity on admission and during the first week of the disease
Schäffler <i>et al</i> ^[57]	Pilot prospective observational study (<i>n</i> = 23) Diagnosis of AP was based on clinical, laboratory and radiological findings during CT and/or ultrasound examination Adipokines studied: leptin, adiponectin, resistin Adipokines evaluated daily for 10 d after admission SAP (<i>n</i> = 20) <i>vs</i> MAP (<i>n</i> = 3) and patients with high points <i>vs</i> low points on radiological scores	Resistin has a significant positive correlation with Ranson score (<i>r</i> = 0.6, <i>P</i> = 0.002) and with Apache II score (<i>r</i> = 0.5, <i>P</i> = 0.019) Resistin: intervention group/no intervention, 32.4 ± 10.7 ng/L/15.8 ± 5.1 ng/L, <i>P</i> = 0.026 Leptin and relative changes in leptin values were positively and significantly correlated with CRP levels (<i>r</i> = 0.6, <i>P</i> = 0.007 and <i>P</i> = 0.003, respectively) Resistin cut-off value of > 9.2 ng/mL (10 d mean value) can provide a PPV of 91.9% in predicting Schroder score of > 3 (specificity 85%, sensitivity 75%, AUC 0.9, <i>P</i> < 0.0001) Leptin cut-off value of 15.0 ng/mL can provide a PPV of 88% in predicting Schroder score of > 3 (specificity 85%, sensitivity 50%, AUC 0.72, <i>P</i> < 0.0001) Day 1 resistin proved to predict a Schroder score > 3 with a PPV of 93.3%, cut-off 6.95 ng/mL, specificity 87.5%, sensitivity 93.3%; AUC 0.9, <i>P</i> = 0.002	Serum adipokines might be the new useful early markers of disease severity in AP
Leśniowski <i>et al</i> ^[58]	Prospective observational study (<i>n</i> = 79) All AP was classified as grade B according to Balthazar CT score Adipokines studied: adiponectin, resistin Adipokines evaluated onetime during the first day of hospitalization AP (<i>n</i> = 39) <i>vs</i> controls (<i>n</i> = 40)	Resistin: AP/controls, 8.38 ± 4.87 ng/mL/3.58 ± 1.51 ng/mL, <i>P</i> < 0.05 Adiponectin: AP/controls, 119.38 ± 61.75 ng/mL/133.77 ± 55.38 ng/mL, <i>P</i> > 0.05 CRP: AP/controls, 23.21 ± 8.75 ng/mL/3.95 ± 1.06 mg/L, <i>P</i> < 0.01 Weak positive correlation between serum resistin and CRP was observed (<i>r</i> = 0.57, <i>P</i> < 0.05) No correlation between selected adipocytokines and BMI was noticed	Serum concentrations of resistin may possibly represent the useful early marker of inflammatory response in AP
Sharma <i>et al</i> ^[59]	Prospective observational study (<i>n</i> = 60) Diagnosis of AP based on Atlanta criteria SAP was defined as the presence of cardiovascular, pulmonary, and/or renal system dysfunction during the initial hospital admission during for at least 48 h Adipokines studied: adiponectin Adipokines evaluated on admission and subsequently up to 30th hospital day MAP (<i>n</i> = 27) <i>vs</i> SAP (<i>n</i> = 33)	Serum adiponectin levels from days 1 to 3 were significantly lower for patients with SAP [median 3.74 (0.83-8.92) µg/L] than those with MAP [6.58 (1.31-15.37) µg/L], <i>P</i> = 0.02 Serum adiponectin levels from days 4 to 7 were lower for patients with SAP [median 4.53 (0.94-18.2) µg/L] than those with MAP [8.06 (2.11-17.72) µg/L], <i>P</i> = 0.01 1-3 d serum adiponectin threshold of 4.5 µg/mL correctly classified the severity of 81% of patients with AP This threshold yielded a sensitivity of 70%, specificity 85%, PPV 64%, NPV 88%, AUC 0.75	Serum adiponectin levels are significantly lower in patients with SAP than those with MAP and could serve as inverse marker of systemic inflammatory response to pancreatic injury

Daniel <i>et al.</i> ^[40]	Prospective observational study (<i>n</i> = 62) Diagnosis of AP was based on at least threefold elevated serum amylase level, as well as ultrasonography and CT In all cases AP was classified as C according to Balthazar's CT score and as severe according to Ranson's criteria (3 points) Adipokines studied: resistin Adipokines evaluated on 1, 2, 3 and 5 d of hospitalization SAP (<i>n</i> = 32) vs controls (<i>n</i> = 30)	On first day of observation, the median serum CRP level was 51.9 ± 46.1 mg/L, significantly higher than in control group (3.44 ± 3.04 mg/L, <i>P</i> = 0.01), and further increased at third day of hospitalization (102.6 ± 55.1 mg/L, <i>P</i> < 0.05), slightly decreasing on fifth day of hospitalization (78 ± 47.7 mg/L) The values observed at third and fifth day of hospitalization were significantly higher than in the control group (<i>P</i> < 0.001) One day of admission and third day of the hospitalization the mean serum resistin concentration was 12.9 ± 6.38 ng/mL and 17.4 ± 4.23 ng/mL, respectively Both values were significantly higher than in the control group (4.06 ± 2.63 ng/mL, <i>P</i> < 0.05) At fifth day of hospitalization serum resistin concentration increase further to 25.8 ± 8.14 ng/mL, which was significantly higher than at first and third day (<i>P</i> < 0.05) of hospital stay Significant correlation between CRP and resistin (<i>r</i> = 0.43, <i>P</i> < 0.05) during the hospital stay was found	Resistin may be useful early marker in edematous form of AP
Schäffler <i>et al.</i> ^[36,29]	Prospective observational study (<i>n</i> = 50) Diagnosis of AP was based on clinical, laboratory and radiological findings during CT and/or ultrasound examination All patients were divided into three groups: first - with higher radiological score's points, second - with lower radiological score's points and third - no CT scan (mild pancreatitis) Adipokines studied: leptin, adiponectin, resistin, visfatin Adipokines were measured daily from admission till 10 d of hospital stay SAP (<i>n</i> = 41) vs MAP (<i>n</i> = 9) and patients with high points vs low points on radiological scores	Balthazar score: 4.0 (1-5), Schroeder score: 4.5 (1-7), Necrosis score: 1.5 (1-4), Ranson: 3 (0-8), Apache II: 12 (0-45) Admission resistin levels has positive a significant correlation with Apache II score (<i>r</i> = 6, <i>P</i> < 0.001) and with Ranson score (<i>r</i> = 0.4, <i>P</i> = 0.013) Admission resistin cut-off value of > 11.9 ng/mL can provide a PPV of 89% in predicting Schroeder score of > 3 (specificity 80%, sensitivity 70%, AUC 0.8, <i>P</i> < 0.002) Admission resistin cut-off value of > 11.9 ng/mL can serve as a positive predictor of a Balthazar score > 3 and Necrosis score > 2 Admission visfatin cut-off value of > 1.8 ng/mL can provide a PPV of 93.3% in predicting Schroeder score of > 3 (specificity 81.8%, sensitivity 93.3%, AUC 0.89, <i>P</i> < 0.001, likelihood ratio 5.1, post-test probability 93.0%) Admission visfatin concentration can also predict Necrosis score > 2 (PPV 48.3, specificity 40.0%, sensitivity 93.8%, AUC 0.77, <i>P</i> < 0.004, likelihood ratio 1.5, post-test probability 70.0%) and Balthazar score > 3 (PPV 79.3, specificity 57.1%, sensitivity 88.9%, AUC 0.74, <i>P</i> < 0.011, likelihood ratio 2.1, post-test probability 55.0%)	Resistin and visfatin levels are highly elevated in patients with SAP when compared to patients with MAP Both adipokines levels are positively correlated with clinical severity, clinical end points and needs for interventions A single measurement of serum resistin or visfatin on the day of admission is a highly significant and positive predictive marker in predicting peripancreatic necrosis

AP: Acute pancreatitis; SAP: Severe acute pancreatitis; MAP: Mild acute pancreatitis; BMI: Body mass index; CRP: C-reactive protein; AUC: Area under curve; PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value; CT: Computed tomography.

scores ranges, there is no precise cut-off values in order to predict disease severity on admission, development of pancreatic and parapancreatic necrosis, infectious complications, need for interventional treatment and fatal outcome. Therefore it is difficult to compare the prognostic value of adipokines with other prognostic systems.

It is clear, that obesity complicates the course of acute pancreatitis and it is associated with higher incidence of local complications, organ failure and increased mortality risk^[41,42]. Adipose tissue doesn't accumulate contrast, making it difficult to evaluate it's necrosis on computed tomography (CT) scans. Thus, adipokines could be a useful markers for adipose tissue necrosis. High levels of adipokines could allow for prediction of a severe disease course and outcome even in small pancreatic lesions on CT scans, but further research is needed. Therefore, it is appropriate to initiate a multicenter study, with a sufficient number of AP patients and controls. All patients must be evaluated with the same clinical score, adipokines should be investigated all at once and CT scans should be standardized in time. We believe, that such a study could provide a more definitive answer about the value of the

adipokines in predicting the course and the outcomes of AP in a clinical setting.

COMMENTS

Background

Acute pancreatitis (AP) is a common disease with a wide spectrum of severity. The main problem remains, that neither prognostic scores nor single predictors can't accurately predict the disease course and severity, development of pancreatic or peripancreatic necrosis, and outcomes during the first hours or even days of hospitalization. Therefore, there is a great stimulus for seeking new accurate and easy to use predictors. Perhaps, the least studied group of predictors in AP is adipokines. The aim of this study was to analyze the prognostic value of adipokines in predicting the course, complications and fatal outcome of AP.

Research frontiers

It is now widely accepted, that white adipose tissue is an active endocrine organ, which is also involved in pathogenesis of AP. Peripancreatic fat cells necrosis might cause a massive release of and adipokines, that possibly cause multi-organ dysfunction and whole body metabolic changes. It is hypothesized that the extent of peripancreatic fat-cell necrosis determines the severity of pancreatitis, and an early increase of adipocyte-specific marker proteins might serve as predictor of the clinical course.

Innovations and breakthroughs

It seems that concentrations of the leptin and resistin increases significantly in patients with AP compared with controls. Serum levels of adiponectin, visfatin

and especially resistin (positive correlation with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, Ranson and C-reactive protein) are significantly different in mild and severe AP patients, so, they can serve as a markers for the disease severity prediction. Resistin and visfatin can also be used for pancreatic and parapancreatic necrosis prediction, interventions needs and possible, outcome.

Applications

Adipokines could be a useful markers for adipose tissue necrosis. High levels of adipokines could allow for prediction of a severe disease course and outcome even in small pancreatic lesions on computed tomography scans, but further research is needed.

Terminology

AP: Acute inflammatory process of the pancreas with variable involvement of other regional tissues or remote organ systems; Mild AP: Associated with minimal organ dysfunction an uneventful recovery; Severe AP: Associated with organ failure and/or local complications such as necrosis, abscess or pseudocyst; Adipokines: Cytokines secreted by adipose tissue.

Peer review

In the current review, the authors have presented the current knowledge on the role of adipocytokines in predicting severity of AP. The search criteria were scientific and the data has been presented in an easily comprehensible manner.

REFERENCES

- 1 Yousaf M, McCallion K, Diamond T. Management of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2003; **90**: 407-420
- 2 Karimgani I, Porter KA, Langevin RE, Banks PA. Prognostic factors in sterile pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 1992; **103**: 1636-1640
- 3 Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, Imrie C, Tandon R. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; **17** Suppl: S15-S39
- 4 Sileikis A. Uminis pankreatitas. Mokslinė monografija. Vilnius: Vilniaus Universiteto leidykla, 2008: 9-10
- 5 Appelros S, Borgström A. Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden. *Br J Surg* 1999; **86**: 465-470
- 6 Harrison DA, D'Amico G, Singer M. The Pancreatitis Outcome Prediction (POP) Score: a new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2007; **35**: 1703-1708
- 7 Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 2379-2400
- 8 Hasibeder WR, Torgersen C, Rieger M, Dünser M. Critical care of the patient with acute pancreatitis. *Anaesth Intensive Care* 2009; **37**: 190-206
- 9 Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis. *Lancet* 2003; **361**: 1447-1455
- 10 Juneja D, Gopal PB, Ravula M. Scoring systems in acute pancreatitis: which one to use in intensive care units? *J Crit Care* 2010; **25**: 358.e9-358.e15
- 11 Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, Whitcomb DC. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; **105**: 435-441; quiz 442
- 12 Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Value of the different prognostic systems and biological markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2010; **45**: 959-970
- 13 Mason JM, Babu BI, Bagul A, Sriwardena AK. The performance of organ dysfunction scores for the early prediction and management of severity in acute pancreatitis: an exploratory phase diagnostic study. *Pancreas* 2010; **39**: 1104-1108
- 14 Mounzer R, Langmead CJ, Wu BU, Evans AC, Bishehsari F, Muddana V, Singh VK, Slivka A, Whitcomb DC, Yadav D, Banks PA, Papachristou GI. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2012; **142**: 1476-1482; quiz e15-16
- 15 Pongprasobchai S, Jianjaroonwong V, Charatcharoenwitthaya P, Komoltri C, Tanwandee T, Leelakusolvong S, Pausawadi N, Srikureja W, Chainuvati S, Prachayakul V, Manatsathit S, Kachintorn U. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the prediction of severity of acute pancreatitis. *Pancreas* 2010; **39**: 1226-1230
- 16 Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; **270**: 26746-26749
- 17 Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; **100**: 2473-2476
- 18 Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; **102**: 1296-1301
- 19 Ajuwon KM, Spurlock ME. Adiponectin inhibits LPS-induced NF-kappaB activation and IL-6 production and increases PPARgamma2 expression in adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; **288**: R1220-R1225
- 20 Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; **323**: 630-635
- 21 Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; **372**: 425-432
- 22 Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T, Jaworek J, Hahn EG. Role of leptin in the stomach and the pancreas. *J Physiol Paris* 2001; **95**: 345-354
- 23 Luk T, Malam Z, Marshall JC. Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)/visfatin: a novel mediator of innate immunity. *J Leukoc Biol* 2008; **83**: 804-816
- 24 Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005; **174**: 5789-5795
- 25 Liu P, Li H, Cepeda J, Zhang LQ, Cui X, Garcia JG, Ye SQ. Critical role of PBEF expression in pulmonary cell inflammation and permeability. *Cell Biol Int* 2009; **33**: 19-30
- 26 Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, Tilg H. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; **178**: 1748-1758
- 27 Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Ehtesham NZ. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; **334**: 1092-1101
- 28 Schäffler A, Schölmerich J. The role of adiponectin in inflammatory gastrointestinal diseases. *Gut* 2009; **58**: 317-322
- 29 Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J, Reitsma J, Bossuyt PM, Kleijnen J. Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. *Health Technol Assess* 2004; **8**: iii, 1-234
- 30 Konturek PC, Jaworek J, Manioglou A, Bonior J, Meixner H, Konturek SJ, Hahn EG. Leptin modulates the inflammatory response in acute pancreatitis. *Digestion* 2002; **65**: 149-160
- 31 Yavuz N, Unal E, Memisoglu K, Krand O, Kiziler AR, Aydemir B, Kusanlar R, Dogan M, Gunes P, Titiz I. Plasma leptin levels in rats with pancreatitis. *Tohoku J Exp Med* 2004; **204**: 243-248
- 32 Kerem M, Bedirli A, Pasaoglu H, Unsal C, Yilmaz TU, Ofluoğlu E, Sahin TT. Role of ghrelin and leptin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2007; **52**: 950-955



- 33 **Leśniowski B**, Kumor A, Jasińska A, Daniel P, Pietruczuk M, Malecka-Panas E. Resistin-- a new laboratory marker useful in diagnosis of acute pancreatitis? *Pol Merkur Lekarski* 2007; **22**: 385-387
- 34 **Duarte-Rojo A**, Lezama-Barreda A, Ramirez-Iglesias MT, Peláez-Luna M, Robles-Díaz G. Is leptin related to systemic inflammatory response in acute pancreatitis? *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 4392-4396
- 35 **Tukiainen E**, Kylanpaa ML, Ebeling P, Kemppainen E, Puolakkainen P, Repo H. Leptin and adiponectin levels in acute pancreatitis. *Pancreas* 2006; **32**: 211-214
- 36 **Sharma A**, Muddana V, Lamb J, Greer J, Papachristou GI, Whitcomb DC. Low serum adiponectin levels are associated with systemic organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas* 2009; **38**: 907-912
- 37 **Schäffler A**, Landfried K, Völk M, Fürst A, Büchler C, Schölmerich J, Herfarth H. Potential of adipocytokines in predicting peripancreatic necrosis and severity in acute pancreatitis: pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; **22**: 326-334
- 38 **Schäffler A**, Hamer O, Dickopf J, Goetz A, Landfried K, Voelk M, Herfarth H, Kopp A, Büchler C, Schölmerich J, Brünner T. Admission resistin levels predict peripancreatic necrosis and clinical severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; **105**: 2474-2484
- 39 **Schäffler A**, Hamer OW, Dickopf J, Goetz A, Landfried K, Voelk M, Herfarth H, Kopp A, Buechler C, Schölmerich J, Brünner T. Admission visfatin levels predict pancreatic and peripancreatic necrosis in acute pancreatitis and correlate with clinical severity. *Am J Gastroenterol* 2011; **106**: 957-967
- 40 **Daniel P**, Leśniowski B, Mokrowiecka A, Jasińska A, Pietruczuk M, Malecka-Panas E. Circulating levels of visfatin, resistin and pro-inflammatory cytokine interleukin-8 in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2010; **10**: 477-482
- 41 **Martínez J**, Sánchez-Payá J, Palazón JM, Suazo-Barahona J, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis. *Pancreatology* 2004; **4**: 42-48
- 42 **Martínez J**, Johnson CD, Sánchez-Payá J, de Madaria E, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology* 2006; **6**: 206-209

S- Editor Gou SX L- Editor A E- Editor Li JY

2 priedas. Lietuvos bioetikos komiteto leidimo kopija (VUL“SK)

PATVIRTINTA
Lietuvos bioetikos komiteto direktoriaus
2011 m. kovo 14 d. įsakymu Nr. V-10
(kartu su 2012 m. vasario 10 d.
įsakymo Nr. V-3 pakeitimu)



LIETUVOS BIOETIKOS KOMITETAS

Biudžetinė įstaiga, Didžioji g. 22, LT-01128 Vilnius, tel. (8 5) 212 4565,
faks. (8 5) 260 8640, el. p. lbeek@sam.lt, <http://bioetika.sam.lt>
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 188710595

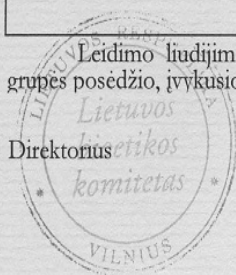
LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2012-03-26 Nr.: L-12-02/1

Tyrimo pavadinimas: „Uždegimo žymenų reikšmė skubiam ūminio pankreatito sunkumo įvertinimui“
Protokolo Nr.: 1 Versija Nr.: 2 Data: 2012 m. sausio 23 d.
Asmens informavimo ir Informuoto asmens sutikimo forma (lietuvių kalba): Versija: 1 Data: 2012 m. sausio 23 d.
Pagrindinis tyrėjas: doc., med. m. dr. Audrius Šileikis
Biomedicininio tyrimo vieta: Įstaigos pavadinimas: Vilniaus Universiteto ligoninė "Santariškių klinikos" Adresas: Santariškių g. 2, 08661, Vilnius

Leidimo liudijimas išduotas Lietuvos bioetikos komiteto Biomedicininį tyrimų ekspertų grupės posėdžio, įvykusio 2012 m. kovo 20 d., sprendimu.

Direktorius



Eugenijus Gefenas

3 priedas. Lietuvos bioetikos komiteto leidimo kopija (VMKL)

PATVIRTINTA
Lietuvos bioetikos komiteto direktoriaus
2011 m. kovo 14 d. įsakymu Nr. V-10
(kartu su 2012 m. vasario 10 d.
įsakymo Nr. V-3 pakeitimu)



LIETUVOS BIOETIKOS KOMITETAS

Biudžetinė įstaiga, Didžioji g. 22, LT-01128 Vilnius, tel. (8 5) 212 4565,
faks. (8 5) 260 8640, el. p. lbe@sam.lt, <http://bioetika.sam.lt>
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 188710595

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2012-03-26 Nr.: L-12-02/4

Tyrimo pavadinimas:

„Uždegimo žymenų reikšmė skubiam ūminio pankreatito sunkumo įvertinimui“

Protokolo Nr.: 1

Versija Nr.: 2

Data: 2012 m. sausio 23 d.

Asmens informavimo ir Informuoto asmens sutikimo forma (lietuvių kalba):

Versija: 1

Data: 2012 m. sausio 23 d.

Pagrindinis tyrėjas: doc., med. m. dr. Audrius Šileikis

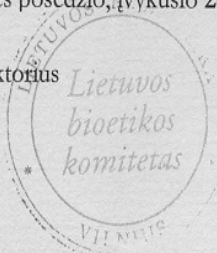
Biomedicininio tyrimo vieta:

Įstaigos pavadinimas: Vilniaus miesto klinikinė ligoninė

Adresas: Antakalnio g. 57, 10207, Vilnius

Leidimo liudijimas išduotas Lietuvos bioetikos komiteto Biomedicininių tyrimų ekspertų grupės posėdžio, įvykusio 2012 m. kovo 20 d., sprendimu.

Direktorius



Eugenijus Gefenas

4 priedas. Lietuvos bioetikos komiteto leidimo kopija (RVUL)

PATVIRTINTA
Lietuvos bioetikos komiteto direktoriaus
2011 m. kovo 14 d. įsakymu Nr. V-10
(kartu su 2012 m. vasario 10 d.
įsakymo Nr. V-3 pakeitimu)



LIETUVOS BIOETIKOS KOMITETAS

Biudžetinė įstaiga, Didžioji g. 22, LT-01128 Vilnius, tel. (8 5) 212 4565,
faks. (8 5) 260 8640, el. p. lbeek@sam.lt, <http://bioetika.sam.lt>
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 188710595

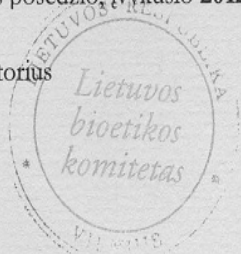
LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2012-03-26 Nr.: L-12-02/2

Tyrimo pavadinimas: „Uždegimo žymenų reikšmė skubiam ūminio pankreatito sunkumo įvertinimui“
Protokolo Nr.: 1 Versija Nr.: 2 Data: 2012 m. sausio 23 d.
Asmens informavimo ir Informuoto asmens sutikimo forma (lietuvių kalba): Versija: 1 Data: 2012 m. sausio 23 d.
Pagrindinis tyrėjas: doc., med. m. dr. Audrius Šileikis
Biomedicininio tyrimo vieta: Įstaigos pavadinimas: Respublikinė Vilniaus universitetinė ligoninė Adresas: Šiltnamių g. 29, 04130, Vilnius

Leidimo liudijimas išduotas Lietuvos bioetikos komiteto Biomedicininių tyrimų ekspertų grupės posėdžio, įvykusio 2012 m. kovo 20 d., sprendimu.

Direktorius



Eugenijus Gefenas

5 priedas. Lietuvos bioetikos komiteto leidimo kopija (LSMUL“KK“)

PATVIRTINTA
Lietuvos bioetikos komiteto direktoriaus
2011 m. kovo 14 d. įsakymu Nr. V-10
(kartu su 2012 m. vasario 10 d.
įsakymo Nr. V-3 pakeitimu)



LIETUVOS BIOETIKOS KOMITETAS

Biudžetinė įstaiga, Didžioji g. 22, LT-01128 Vilnius, tel. (8 5) 212 4565,
faks. (8 5) 260 8640, el. p. lbe@sam.lt, <http://bioetika.sam.lt>
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 188710595

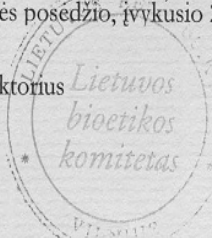
LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2012-03-26 Nr.: L-12-02/3

Tyrimo pavadinimas: „Uždegimo žymenų reikšmė skubiam ūminio pankreatito sunkumo įvertinimui“
Protokolo Nr.: 1 Versija Nr.: 2 Data: 2012 m. sausio 23 d.
Asmens informavimo ir Informuoto asmens sutikimo forma (lietuvių kalba): Versija: 1 Data: 2012 m. sausio 23 d.
Pagrindinis tyrėjas: doc., med. m. dr. Audrius Šileikis
Biomedicininio tyrimo vieta: Įstaigos pavadinimas: Lietuvos sveikatos mokslų Universiteto ligoninė "Kauno klinikos" Adresas: Eivenių g. 2, 50009, Kaunas

Leidimo liudijimas išduotas Lietuvos bioetikos komiteto Biomedicininį tyrimų ekspertų grupės posėdžio, įvykusio 2012 m. kovo 20 d., sprendimu.

Direktorius



Eugenijus Gefenas

6 priedas. Asmens informavimo forma

ASMENS INFORMAVIMO FORMA

INFORMACIJA APIE TYRIMĄ

Tyrimo užsakovas: Vilniaus Universitetas
Protokolo numeris: 1
Protokolo versija: 3
Protokolo pavadinimas: Uždegimo žymenų reikšmė skubiam ūminio pankreatito sunkumo įvertinimui
Pagrindinis tyrėjas: doc. m. dr. Audrius Šileikis
Adresas: Pilvo chirurgijos centras
Santariškių g. 2, 08661, Vilnius
Telefonas: 8-688-62655
Mob.tel. 8-612-91311

Asmens informavimo formos tikslas ir paskirtis

Jūsų prašome laisvanoriškai dalyvauti moksliniame tyrime „Uždegimo žymenų reikšmė skubiam ūminio pankreatito sunkumo įvertinimui“. Šioje formoje aptariamos tyrimo atlikimo priežastys, mokslinio tyrimo procedūros, nauda, rizika, galimi nepatogumai ir kita svarbi informacija. Jei nuspręsite dalyvauti, paprašysime Jūsų pasirašyti šią sutikimo formą. Prieš sutikdami dalyvauti šiame tyrime prašome atidžiai perskaityti čia pateiktą informaciją ir užduoti visus išskylančius klausimus, kol įsitikinsite, kad tiksliai suprantate ką reiškia dalyvavimas šiame tyrime.

Planuojamo biomedicininio tyrimo sritis, tikslas, pagrindimas ir kita svarbi informacija

Šio tyrimo tikslas yra nustatyti reikšmingus laboratorinius žymenis, kuriais remiantis būtų galima prognozuoti:

- a) ūminio kasos uždegimo eigą (koks kasos uždegimas (pankreatitas) – lengvas ar sunkus – vystysis)
- b) ūminio kasos uždegimo komplikacijas (kasos nekrozės, infekuotos nekrozės, kitų organų nepakankamumo išsivystymas)
- c) ūminio kasos uždegimo baigtį.

Tyrimo metu bus renkami duomenys apie ligos eigos pokyčius ir, panaudojant laboratorinių duomenų statistinę analizę, siekiama identifikuoti prognoziškai reikšmingiausias žymenis ar jų derinius, padedančius tiksliau įvertinti paciento būklę kiekviename ligos etape.

Šis tyrimas padės gerinti ūminio kasos uždegimo diagnostikos bei gydymo metodus, pasiekti geresnį pacientų išgyvenamumą bei sumažinti grėsmingų komplikacijų skaičių.

Šio tyrimo užsakovas yra Vilniaus Universitetas, tyrimas vykdomas Vilniaus Universiteto ligoninėje „Santariškių klinikos“, Respublikinėje Vilniaus universitetinėje ligoninėje, Vilniaus miesto klinikinėje ligoninėje bei Lietuvos sveikatos mokslų Universiteto ligoninėje „Kauno klinikos“. Planuojamas tyrimas yra priskiriamas prie stebimųjų tyrimų ir vadinamas perspektyviniu tyrimu. Tai reiškia, jog jei Jūs sutiksite dalyvauti šiame tyrime, Jūs būsite stebimas ir periodiškai tiriamas. Bus stebima, kaip Jūsų ligos eiga įtakoja tam tikrų medžiagų – uždegimo žymenų – koncentraciją Jūsų kraujyje (detalesnį tyrimų aprašymą rasite šios formos trečiame puslapyje). Tyrime dalyvauja dvi tiriamųjų grupės: sergančiųjų ūminiu kasos uždegimu grupė (100 asmenų), bei kontrolinė (sąlyginai sveikų asmenų) grupė (40 asmenų). Planuojama tyrimo trukmė – 22 mėnesiai arba kol bus surinkta reikalinga imtis. Jūs tyrime dalyvausite tol, kol gydysitės stacionare.

Mokslinis tiriamasis planuojamo tyrimo pobūdis

Svarbu suprasti, kad šio biomedicininio tyrimo metu Jums bus taikomas tik moksliniais įrodymais pagrįstas standartizuotas gydymas ir medicininės procedūros, tačiau iš tų pačių kraujo mėginių bus gauta papildoma informacija apie tam tikrų uždegimo žymenų jūsų kraujyje koncentracijas. Jos padės dar tiksliau įvertinti Jūsų sveikatos būklę ir pasirinkti tinkamiausią gydymo taktiką. Dalis atliekamų tyrimų gali visiškai neįtakoti Jūsų konkretaus gydymo, tačiau padės gauti daugiau naujų medicinos mokslo žinių, kurios ateityje gali pasitarnauti kitų ūminiu kasos uždegimu sergančių pacientų sveikatai. Mūsų tyrime numatyti tyrimams atlikti nereikės papildomų skausmingų procedūrų, jie nepadidins jūsų organizmo apšvitos ir nesukels kitokių nenumatytų nepatogumų, kadangi jų atlikimas bus priderintas prie klinikinėje praktikoje rutiniškai taikomų tyrimų (pvz., kraujo mėginių paėmimas uždegimo rodikliams ir elektrolitų balanso įvertinimui).

Kokie asmenys pasirenkami dalyvauti tyrime

Tyrime dalyvauja dvi tiriamųjų grupės: sergančiųjų ūminiu kasos uždegimu grupė (100 asmenų), bei kontrolinė (sąlyginai sveikų asmenų) grupė (40 asmenų).

Sergančiųjų ūminiu kasos uždegimu grupė:

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Skubios pagalbos skyriuje patvirtinta ūminio kasos uždegimo diagnozė (tipiniai skausmai viršutinėje pilvo dalyje, bei amilazės (kasos gaminamas fermentas) kiekis kraujyje tris kartus viršijantis normą)
2. Sergantys ne ilgiau kaip 72 val.
3. Amžius nemažiau nei 18 metų, viršutinė amžiaus riba nenumatyta

Atmetimo kriterijai:

1. Nėštumas
2. Patvirtintas lėtinis kasos uždegimas
3. Anamnezėje persirgtas ūminis nekrozinis kasos uždegimas

Kontrolinė grupė - tai pacientai, paguldyti į chirurgijos skyrių planinėms operacijoms – pvz. kirkšnies išvaržos, tulžies pūslės akmenligės ir pan.), jei jie

sutinka, kad jų klinikiniai duomenys anonimiškai būtų panaudoti moksliniams tyrimams. Savanorių įtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Nesirgę ūminiu kasos uždegimu.
2. Nėra sunkios gretutinės patologijos.
3. Amžius ne mažiau nei 18 metų, viršutinė amžiaus riba nenumatyta.

Tikimybė patekti į skirtingas tiriamųjų grupes bei dalyvavimo šiose grupėse ypatybės

Visiems pacientams, kurie bus paguldyti į ligoninę dėl ūminio kasos uždegimo, bus taikomos įprastinės gydymo priemonės pagal klinikose priimtą šios ligos gydymo tvarką, atsižvelgiant į paciento būklę bei susirgimo sunkumą. Tai apima visapusišią klinikinį bei instrumentinį ligonio ištyrimą, medikamentinį gydymą, siekiant išsaugoti organizmo vidinę darną bei išvengti galimų komplikacijų. Esant atitinkamoms indikacijoms pacientams bus taikomos minimaliai invazinės diagnostikos bei gydymo priemonės, o tam tikrais atvejais ir specifinis chirurginis gydymas. Taigi, tyrimas susijęs tik su įprastine ūminio kasos uždegimo gydymo rizika bei galimomis būdingomis komplikacijomis. Tyrime dalyvaujantiems pacientams neskiriamas joks papildomas gydymas ar procedūros, galinčios neigiamai įtakoti ligos ar gydymo eigą.

Tyrimo metu bus renkami įprastiniai klinikiniai duomenys, kurie anonimiškai bus panaudoti statistinėje analizėje. Tyrime dalyvaujantiems pacientams, imant įprastinius kraujo tyrimus, papildomai bus paimami kraujo mėginiai tam tikriems uždegimo žymenims nustatyti.

Į tyrimą įtrauktiems savanoriams (pacientams, paguldytiems į chirurgijos skyrių planinėms operacijoms – pvz. kirkšnies išvaržos, tulžies pūslės akmenligės ir pan.) bus apskaičiuotas kūno masės indeksas bei vieną kartą atlikti uždegimo žymenų (adiponektino, leptino, resistino, visfatino, IL-6) koncentracijos kraujyje tyrimai, siekiant žinoti vidutines šių rodiklių vertes tarp sveikų Lietuvos gyventojų.

Toliau šie pacientais bus gydomi pagal įprastą ligos, dėl kurios buvo paguldyti į ligoninę, gydymo tvarką ir tolimesniame tyrime nedalyvaus.

Ar ir kuo planuojamas tyrimas gali būti naudingas tiriamajam

Jūsų sveikatos būklės šis tyrimas neįtakos. Jūs busite visapusiškai ištirti ir gausite pilną informaciją apie savo sveikatos būklę ir ligos prognozę. Tyrimo rezultatai gali būti naudingi ūminiu kasos uždegimu sergantiems pacientams ateityje.

Tiriamąjį teisė atsisakyti dalyvauti tyrime arba bet kuriuo metu pasitraukti iš tyrimo, nepatiriant jokios neigiamos įtakos tolimesnei medicinos priežiūrai

Jūsų dalyvavimas šiame tyrime yra laisvanoriškas. Galite bet kada atsisakyti dalyvauti tyrime arba pasitraukti iš jo, ir dėl to nebūsite baudžiamas, nei bus atimamos privilegijos, kurios jums priklauso kitu atveju. Tai nulems tyrime dalyvaujančio gydytojo jums teikiamos medicinos pagalbos kokybę. Norėdami pasitraukti iš tyrimo, prašome apie tai pranešti tyrimo gydytojui.

Galimi gydymo būdai, jei asmuo atsisakytų dalyvauti tyrime

Jei atsisakysite dalyvauti šiame tyrime, būsite gydomas pagal gydymo įstaigoje patvirtintą Jūsų ligos gydymo tvarką. Joks alternatyvus gydymas Jums nebus taikomas.

Kaip asmeniui reikės dalyvauti tyrime

Jei sutiksite dalyvauti tyrime, imant kraujo mėginius įprastiems, rutininiams tyrimams, atliekamiems sergantiems ūminiu kasos uždegimu pacientams, Jums bus paimti papildomi kraujo mėgintuvėliai specifiniams uždegimo žymenų tyrimams.

Galimi tyrimo nepatogumai ir žala

Visi tyrimai, kurie Jums bus atliekami - kraujo, neinvaziniai instrumentiniai tyrimai (pilvo organų kompiuterinės tomografijos), yra įprasti sergant ūminiu pankreatitu ir žymesnės rizikos ar žalos tiriamiesiems neturi.

Žalos, patirtos dalyvaujant tyrime, atlyginimas

Dalyvaudamas tyrime žalos Jūs nepatirsite, tačiau jei manote, jog žalą patyrėte, kreipkitės į įstaigos, kurioje gydotės, projekto koordinatorių.

Išlaidų, kurias tiriamieji patyrė dėl biomedicininio tyrimo, apmokėjimas

Šis tyrimas yra Vilniaus Universiteto Medicinos fakulteto darbuotojų tyrimas, jis yra ne komercinis. Tyrimas vyksta tik tol, kol Jūs gydotės stacionare, todėl papildomai atvykti į tyrimo vietą Jums nereikės, Jūs nepatirsite jokių papildomų išlaidų. Už dalyvavimą tyrime Jums nebus mokama.

Pašalinimo iš tyrimo aplinkybės ir kriterijai

Tyrimo gydytojas gali bet kuriuo metu nutraukti Jūsų dalyvavimą tyrime be Jūsų sutikimo, jeigu yra įsitikinęs, kad toliau tyrime Jums nėra naudinga dalyvauti. Lietuvos bioetikos komitetas, tyrime dalyvaujančių gydymo įstaigų atitinkamos tarnybos arba rėmėjas taip pat gali Jus pašalinti iš tyrimo. Jeigu tyrimo gydytojas pašalina Jus iš tyrimo arba jeigu Jūs pats nutarėte pasitraukti iš tyrimo, Jūsų bus paprašyta atvykti į tyrimą vykdančią įstaigą atlikti visų klinikinių įvertinimų ir laboratorinių tyrimų. Jums pasitraukus iš tyrimo iki tol surinkti duomenys vis tiek gali būti apdorojami, jeigu tai leidžia įstatymai.

Tiriamųjų konfidencialumas ir asmens duomenų apsauga

Šio tyrimo metu bus renkami duomenys iš Jūsų ligos istorijos: fiziniai duomenys, kraujo, instrumentinių tyrimų, pasėlių rezultatai, intervencijų radiniai.

Informacija, surinkta apie Jus šio tyrimo metu, tyrimo užsakovo ir tyrėjų bus naudojama tik šio tyrimo tikslams, bet ne kitiems moksliniams tyrinėjimams. Informacija bus laikoma popierinėse ir elektroninėse laikmenose, kur Jūs nebūsite identifikuotas vardu. Visa informacija bus žymima tik kodiniu numeriu. Tai bus daroma siekiant garantuoti Jūsų privatumą. Skelbiant tyrimo rezultatus, visa informacija apie Jus išliks konfidenciali.

Jūsų vardui atskirame sąraše bus priskirtas kodinis numeris. Visuose kituose tyrime naudojamuose dokumentuose bus naudojamas tik kodinis numeris. Tikrinant medicininius įrašus kodinių numerių sąrašu galės naudotis visi tyrime dalyvaujantys tyrėjai, o taip pat etikos komiteto atstovai ir tyrimo užsakovo atstovai įstatymų numatyta tvarka. Jūsų medicininiai įrašai nebus skelbiami ir bus saugomi įstatymo numatyta tvarka. Pasirašydamas šią formą Jūs suteikiate teisę tiesiogiai naudoti jūsų medicininius dokumentus.

Tyrimo užsakovas ir tyrėjai imsis visų priemonių, kad garantuoti Jums privatumą. Tyrimo metu informacija apie Jus bus surinkta ir saugoma pagrindinio tyrėjo. Pasibaigus tyrimui (t.y. po 10 metų) kodinių numerių sąrašas bus sunaikintas ir galimybės identifikuoti Jūsų duomenų tyrimo dokumentuose nebebus.

Visą surinktą informaciją galite patikslinti pas gydytoją-tyrėją dalyvaujanti tyrimo ir pataisyti visus netikslumus.

Apie Jūsų dalyvavimą tyrimo niekam pranešta nebus.

Jeigu Jūs nutarsite nutraukti dalyvavimą tyrimo, iki to laiko surinkta informacija gali būti naudojama tyrimo užsakovo įstatymų numatyta tvarka.

Informacija kontaktams

Norėdami išsiaiškinti susijusius su Jūsų dalyvavimu šiame tyrimo klausimus, galite kreiptis į pagrindinį tyrėją **doc. m. dr. Audrių Šileikį, tel. (8-5)236 52 52** ar į ligoninės, kurioje gydotės projekto koordinatorių:

1. **VUL „SK“ - doc. m. dr. Audrių Šileikį, tel. 8 688 62655**
2. **VMKL – doc. m. dr. Audrių Gradauską, tel. (8-5)270 90 80**
3. **RVUL – prof. habil. dr. Gintautą Brimą, tel. (8-5)216 94 01**
4. **LSMU ligoninė „Kauno klinikos“ – doc. m. dr. Žilviną Dambrauską, tel.8 686 69255**

Norėdami gauti informaciją apie Jūsų kaip tyrimo dalyvio teises ir pasikalbėti su nesusijusiu su šiuo tyrimu asmeniu, kreipkitės į Lietuvos bioetikos komiteto pirmininką **doc. filos. dr. Eugenijų Gefeną tel. (8-5)2124565.**

Jeigu Jums atsiranda bet kokie pašaliniai reiškiniai ar su tyrimu susiję sveikatos sutrikimai ir Jums būtina skubi medicininė pagalba, nedelsdami kreipkitės į pagrindinį tyrėją **doc. m. dr. Audrių Šileikį, tel. 8 688 62655** ar į projekto koordinatorių **prof. habil. dr. Kęstutį Strupą tel. (8-5)236 52 50**

7 priedas. Informuoto asmens sutikimo dalyvauti tyrime forma

**INFORMUOTO ASMENS SUTIKIMO
DALYVAUTI TYRIME FORMA**

Asmens informavimo formoje pateikta informacija padedanti Jums apsispręsti dėl dalyvavimo tyrime. Šis tyrimas buvo pakankamai išaiškintas, visi klausimai susiję su tyrimo eiga bei kitomis procedūromis, galima rizika ir nauda, nepatogumais ir šalutiniais reiškiniiais yra atsakyti. Jeigu yra dar neatsakytų klausimų, klauskite tyrimą vykdančio gydytojo arba kitų tyrime dalyvaujančių darbuotojų, prieš pasirašydami šią sutikimo formą.

Jeigu turite papildomų klausimų apie šį tyrimą arba jeigu įvyktų su tyrimu susijęs sužalojimas, turite susisiekti su aukščiau nurodytu asmeniu.

Remiantis šia informacija Jūs laisvanoriškai sutinkate dalyvauti šiame tyrime.

Spausdintinėmis raidėmis tiriamojo vardas ir pavardė

Tiriamojo parašas

Data

Spausdintinėmis raidėmis pagrindinio tyrėjo arba jo įgalioto asmens vardas ir pavardė

Pagrindinio tyrėjo arba jo įgalioto asmens parašas

Data

8 priedas. Tyrimo dalyvio duomenų anketa

Perspektyvinio biomedicininio tyrimo „Uždegimo žymenų reikšmė skubiam ūminio pankreatito sunkumo įvertinimui“

Anketa

Į tyrimą įtraukiami tie stacionarizuoti pacientai, kuriems yra naujai diagnozuotas ūminis pankreatitas.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

Skubios pagalbos skyriuje patvirtinta ūminio pankreatito diagnozė (tipiniai skausmai viršutinėje pilvo dalyje, bei amilazės kiekis kraujyje tris kartus viršijantis normą)

Sergantys ne ilgiau kaip 72 val.

Amžius nemažiau nei 18 metų, viršutinė amžiaus riba nenumatyta

Atmetimo kriterijai:

Nėštumas

Patvirtintas lėtinis pankreatitas

Anamnezėje persirgtas ūminis nekrozinis pankreatitas

Vardas _____ Pavardė _____ Istorijos Nr: _____

Asmens kodas:

Kodas (lipdukas):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Atvykimo data: _____ Serga valandų: _____

Susirgimo etiologija: alkoholinis biliarinis kita

Per pirmas 24 val. nuo hospitalizavimo paimti kraujo tyrimus *adiponektino, leptino, resistino, visfatino, IL-6* koncentracijoms nustatyti. Vakutainerius pažymėti lidukais su ligoniui priskirtu kodiniu numeriu, nurodyti datą, amžių bei lytį (du 7 ml talpos vakutaineriai geltonais kamšteliais; juos iš karto pristatyti į savo ligoninės laboratoriją, nucentrifuguoti iki serumo ir įdėti į -20°C šaldytuvą).

Per pirmas 24 val. nuo hospitalizavimo paimti sekančius tyrimus bei surinkti klinikinius duomenis, rezultatus surašant į lentelę nr.1:

1 lentelė. Pirmos paros stacionare tyrimai ir duomenys

BKT + CRB + kraujo dujos	<i>Rezultatai</i>	Biocheminiai kraujo tyrimai	<i>Rezultatai</i>	Klinikiniai duomenys	<i>Rezultatai</i>
Leukocitai		α -amilazė		AKS	
Hematokritas		Kreatininas		ŠSD	
Trombocitai		B. bilirubinas		KD	
CRB				Kūno T°	
PaO ₂		BISAP		Nervų sistema (GSK)	
FiO ₂		HAPS		Ūgis	
				Svoris	
				KMI	
				Amžius	

Remiantis jais, ligonio būklė įvertinama pagal **SOFA** skalę (2 lentelė):

2 lentelė. Pirmos paros SOFA balai

Organų sistema	Balai					Suma
	0	1	2	3	4	
Kardiovaskulinė	Nėra hipotenzijos	VAS <70 mmHg	Dopaminas ar dobutaminas	Dopaminas >5 μ g/kg/min; adrenalinas ar noradrenalinas <0,1 μ g/kg/min	Dopaminas >15 μ g/kg/min; adrenalinas ar noradrenalinas >0,1 μ g/kg/min	
Kvėpavimo (PaO₂/FiO₂)	>400	400-300	300-200	200-100	≤100	
Inkstų (kreatininas μmol/l)	<100	100-200	200-350	350-500	>500	
Neurologinė (GKS)	15	14-13	12-10	9-7	≤6	
Kraujodaros (Tr $\times 10^9$)	>150	150-100	100-50	20-50	≤20	
Kepenų (bilirubinas μmol/l)	<20	20-60	60-120	120-240	>240	

Praėjus 48-72 val. po hospitalizavimo (3-ią parą), kartojami kraujo tyrimai *adiponektino, leptino, resistino, visfatino, IL-6, TNFa ir tripsinogeno 2* koncentracijoms nustatyti. Vakutaineriai pažymimi lidukais su ligoniui priskirtu kodiniu numeriu, nurodyti datą, amžių bei lytį (du 7 ml talpos vakutaineriai geltonais kamšteliais; juos iš karto pristatyti į savo ligoninės laboratoriją, nucentrifuguoti iki serumo ir įdėti į -20°C šaldytuvą).

Taip pat atliekami rutininiai tyrimai bei fiksuojami klinikiniai duomenys, rezultatus surašant į lentelę nr. 3:

3 lentelė. Trečios paros stacionare tyrimai ir duomenys

BKT + CRB + kraujo dujos	Rezultatai	Biocheminiai kraujo tyrimai	Rezultatai	Klinikiniai duomenys	Rezultatai
Leukocitai		α -amilazė		AKS	
Hematokritas		Kreatininas		ŠSD	
Trombocitai		B. bilirubinas		KD	
CRB				Kūno T°	
PaO ₂				Nervų sistema (GSK)	
FiO ₂				Ūgis	
				Svoris	
				KMI	
				Amžius	

Remiantis jais, ligonio būklė pakartotinai įvertinama pagal **SOFA** skalę (4 lentelė):

4 lentelė. 3-ios paros SOFA balai

Organų sistema	Balai					Suma
	0	1	2	3	4	
Kardiovaskulinė	Nėra hipotenzijos	VAS <70 mmHg	Dopaminas ar dobutaminas	Dopaminas >5 μ g/kg/min; adrenalinas ar noradrenalinas <0,1 μ g/kg/min	Dopaminas >15 μ g/kg/min; adrenalinas ar noradrenalinas >0,1 μ g/kg/min	
Kvėpavimo (PaO₂/FiO₂)	>400	400-300	300-200	200-100	≤100	
Inkstų (kreatininas μmol/l)	<100	100-200	200-350	350-500	>500	
Neurologinė (GKS)	15	14-13	12-10	9-7	≤6	
Kraujodaros (Tr $\times 10^9$)	>150	150-100	100-50	20-50	≤20	
Kepenų (bilirubinas μmol/l)	<20	20-60	60-120	120-240	>240	

3-7-ą susirgimo parą visiems pacientams atliekama **pilvo organų KT su i/v kontrastavimu**. KT vaizdai įrašomi į CD 2 egzemplioriais, juos pažymint lipdukais su ligoniui priskirtu kodiniu numeriu, bei pažymint, jog tai yra pirmas KT tyrimas (savo ligoninės radiologo KT aprašo popierinį variantą taip pat išsaugoti).

Fiksuojama KT atlikimo data:

--	--	--	--	--	--	--	--

Praėjus 2-3 savaitėms nuo hospitalizavimo, pacientams, kurių būklė negerėja pakartojami kraujo tyrimai išvardinti 5-oje lentelėje.

5 lentelė. 2-3-ios savaitės stacionare tyrimai ir duomenys

BKT + CRB + kraujo dujos	<i>Rezultatai</i>	Biocheminiai kraujo tyrimai	<i>Rezultatai</i>	Klinikiniai duomenys	<i>Rezultatai</i>
Leukocitai		α -amilazė		AKS	
Hematokritas		Kreatininas		ŠSD	
Trombocitai		B. bilirubinas		KD	
CRB				Kūno T°	
PaO ₂				Nervų sistema (GSK)	
FiO ₂				Ūgis	
				Svoris	
				KMI	
				Amžius	

Remiantis jais, paciento būklė pakartotinai įvertinama pagal **SOFA** skalę (6 lentelė).

6 lentelė. 2-3-ios savaitės SOFA balai

Organų sistema	Balai					Suma
	0	1	2	2	4	
Kardiovaskulinė	Nėra hipotenzijos	VAS <70 mmHg	Dopaminas ar dobutaminas	Dopaminas >5 μ g/kg/min; adrenalinas ar noradrenalinas <0,1 μ g/kg/min	Dopaminas >15 μ g/kg/min; adrenalinas ar noradrenalinas >0,1 μ g/kg/min	
Kvėpavimo (PaO₂/FiO₂)	>400	400-300	300-200	200-100	≤100	
Inkstų (kreatininas μmol/l)	<100	100-200	200-350	350-500	>500	
Neurologinė (GKS)	15	14-13	12-10	9-7	≤6	
Kraujodaros (Tr $\times 10^9$)	>150	150-100	100-50	20-50	≤20	
Kepenų (bilirubinas μmol/l)	<20	20-60	60-120	120-240	>240	

Pakartotinė **pilvo organų KT su i/v kontrastavimu** atliekama praėjus **2-3 savaitėms nuo susirgimo pradžios**, tiems pacientams, kurių būklė negerėja ir yra įtariamoms septinės komplikacijos. KT vaizdai įrašomi į CD 2 egzemplioriais, juos pažymint lipdukais su ligoniui priskirtu kodiniu numeriu, pažymint, jog tai **antrasis KT tyrimas** (savo ligoninės radiologo KT aprašo popierinį variantą taip pat išsaugoti).

Fiksuojama KT atlikimo data:

--	--	--	--	--	--	--	--

Jei pacientui atliekamas **perkutaninis drenažas ar kita chirurginė intervencija** fiksuojama data, intervencijos tipas, bei pašalintų nekrozių masė. Taip pat fiksuojama ligos baigtis.

Intervencijos data:

--	--	--	--	--	--	--	--	--

Intervencijos tipas: _____

Pašalintų nekrozių masė: _____

Intervencijos data:

--	--	--	--	--	--	--	--	--

Intervencijos tipas: _____

Pašalintų nekrozių masė: _____

Intervencijos data:

--	--	--	--	--	--	--	--	--

Intervencijos tipas: _____

Pašalintų nekrozių masė: _____

Ligos baigtis: išrašytas

mirė

Lovadieniai:

9 priedas. Kontrolinės grupės duomenų anketa

KODAS (lipdukas)	Vardas, pavardė	Istorijos nr.	Asmens kodas	Amžius	Ūgis, cm	Svoris, kg	KMI kg/m²

10 priedas. KMI ir peripankreatinės nekrozės prognozė vertė

1 lentelė. KMI palyginimas tarp grupių

	KMI, kg/m ² Mediana (Q1-Q3)	KMI, kg/m ² Mediana (Q1-Q3)	p
Eiga	Kontrolė (n=40)	ŪP (n=102)	
	28,7 (25,4-30,0)	28,3 (24,0-32,7)	0,744
	LŪP (n=27)	VSŪP (n=55)	
	24,8 (22,8-31,8)	28,7 (24,4-31,4)	0,2443
	LŪP (n=27)	SŪP (n=20)	
	24,8 (22,8-31,8)	31,1 (25,5-35,6)	0,02642
	VSŪP (n=55)	SŪP (n=20)	
	28,7 (24,4-31,4)	31,1 (25,5-35,6)	0,09584
	LŪP+VSŪP (n=82)	SŪP (n=20)	
28,0 (23,9-31,5)	31,1 (25,5-35,6)	0,04138	
Kasos nekrozė	Nekrozė (-) (n=42)	Nekrozė (+) (n=60)	
	27,7 (23,5-31,2)	29,5 (24,9-33,1)	0,2491
Peripankreatinė nekrozė	Nekrozė (-) (n=35)	Nekrozė (+) (n=67)	
	27,5 (23,2-32,5)	28,7 (24,7-32,9)	0,3802
Nekrozė (kasos + peripankreatinė)	Nekrozė (-) (n=32)	Nekrozė (+) (n=70)	
	27,3 (23,3-31,5)	28,8 (24,7-33,0)	0,3007
Intervencijos	Intervencijos (-) (n=92)	Intervencijos (+) (n=10)	
	28,0 (23,0-32,4)	30,7 (27,9-33,8)	0,2264
Išcėlytis	Išgyveno (n=97)	Mirė (n=5)	
	28,1 (24,0-32,5)	30,5 (27,3-33,95)	0,6254

KMI – kūno masės indeksas; ŪP – ūminis pankreatitas; LŪP – lengvas ūminis pankreatitas; VSŪP – vidutinio sunkumo ūminis pankreatitas; SŪP – sunkus ūminis pankreatitas

2 lentelė. Peripankretinių nekrozių tūrio palyginimas tarp ŪP grupių pagal eigą

LŪP n=27 Mediana (Q1-Q3)	VSŪP n=55 Mediana (Q1-Q3)	p
0 (0-0)	259 (31,5-837,0)	1,12E-10
LŪP n=27 Mediana (Q1-Q3)	SŪP n=20 Mediana (Q1-Q3)	p
0 (0-0)	731 (432,5-2574,0)	1,02E-09
VSŪP n=55 Mediana (Q1-Q3)	SŪP n=20 Mediana (Q1-Q3)	p
259 (31,5-837,0)	731 (432,5-2574,0)	0,005924
LŪP+VSŪP n=82 Mediana (Q1-Q3)	SŪP n=20 Mediana (Q1-Q3)	p
31,5 (0-518,5)	731 (432,5-2574,0)	2,95E-05

LŪP – lengvas ūminis pankreatitas; VSŪP – vidutinio sunkumo ūminis pankreatitas; SŪP – sunkus ūminis pankreatitas

11 priedas. Tiriamųjų uždegiminių žymenų koncentracijų medianų palyginimas tarp kontrolinės ir ŪP, LŪP, VSŪP bei SŪP grupių.

1 lentelė. Adiponketino, leptino, resistino, visfatino ir IL-6 koncentracijos kontrolinėje ir ŪP grupėse.

Rodiklis	Kontrolė n=40 Mediana (Q1-Q3)	ŪP n=102 Mediana (Q1-Q3)	P
Adiponektinas (µg/ml)			
1-a para	8,3(5,6-12,3)	10,7 (6,8-16,8)	0,06658
3-ia para	8,3(5,6-12,3)	9,6 (6,0-15,0)	0,2896
Leptinas (ng/ml)			
1-a para	4,0 (1,5-8,5)	6,7 (2,8-14,5)	0,05392
3-ia para	4,0 (1,5-8,5)	2,2 (0,6-5,2)	0,009421
Resistinas (ng/ml)			
1-para	5,4 (4,5-6,7)	12,6 (7,4-18,2)	1,62E-11
3-ia para	5,4 (4,5-6,7)	14,5 (7,6-27,4)	7,73E-11
Visfatinas (ng/ml)			
1-a para	1,6 (1,2-2,2)	4,7 (2,1-7,4)	4,05E-09
3-ia para	1,6 (1,2-2,2)	3,2 (1,7-7,7)	4,69E-06
IL-6 (pg/ml)			
1-a para	1,5 (0,3-7,0)	194,3 (39,8-508,8)	2,20E-16
3-ia para	1,5 (0,3-7,0)	172,5 (37,5-412,3)	1,15E-14

IL-6 – interleukinas-6; ŪP – ūminis pankreatitas

2 lentelė. Adiponketino, leptino, resistino, visfatino ir IL-6 koncentracijos kontrolinėje ir LŪP grupėse.

Rodiklis	Kontrolė n=40 Mediana (Q1-Q3)	LŪP n=27 Mediana (Q1-Q3)	P
Adiponektinas (µg/ml)			
1-a para	8,3 (5,6-12,3)	12,3 (8,4-17,3)	0,03548
3-ia para	8,3 (5,6-12,3)	12,1 (7,4-17,3)	0,06852
Leptinas (ng/ml)			
1-a para	4,0 (1,5-8,5)	7,8 (1,8-16,2)	0,1219
3-ia para	4,0 (1,5-8,5)	2,3 (0,8-3,9)	0,0573
Resistinas (ng/ml)			
1-para	5,4 (4,4-6,7)	7,6 (5,0-14,7)	0,006274
3-ia para	5,4 (4,4-6,7)	5,8 (4,2-7,7)	0,5048
Visfatinas (ng/ml)			
1-a para	1,6 (1,2-2,2)	2,9 (1,3-5,4)	0,01683
3-ia para	1,6 (1,2-2,2)	1,8 (0,8-3,3)	0,288
IL-6 (pg/ml)			
1-a para	1,5 (0,3-6,7)	30,5 (10,9-140,4)	2,85E-07
3-ia para	1,5 (0,3-6,7)	11,9 (6,2-53,6)	0,0001666

IL-6 – interleukinas-6; LŪP – lengvas ūminis pankreatitas

3 lentelė. Adiponketino, leptino, resistino, visfatino ir IL-6 koncentracijos kontrolinėje ir VSŪP grupėse.

Rodiklis	Kontrolė n=40 Mediana (Q1-Q3)	VSŪP n=55 Mediana (Q1-Q3)	p
Adiponektinas (µg/ml)			
1-a para	8,3 (5,6-12,3)	10,6 (6,6-16,5)	0,125
3-ia para	8,3 (5,6-12,3)	8,7 (5,7-13,5)	0,6812
Leptinas (ng/ml)			
1-a para	4,0 (1,5-8,5)	7,1 (2,9-14,5)	0,04871
3-ia para	4,0 (1,5-8,5)	2,5 (0,7-4,8)	0,02087
Resistinas (ng/ml)			
1-para	5,4 (4,4-6,7)	11,4 (7,5-16,1)	1,14E-11
3-ia para	5,4 (4,4-6,7)	16,7 (10,0-26,5)	1,38E-13
Visfatinas (ng/ml)			
1-a para	1,6 (1,2-2,2)	5,5 (2,7-7,7)	2,21E-09
3-ia para	1,6 (1,2-2,2)	3,8 (1,9-7,8)	8,73E-07
IL-6 (pg/ml)			
1-a para	1,5 (0,3-6,7)	214,2 (72,6-438,7)	5,25E-15
3-ia para	1,5 (0,3-6,7)	253,6 (59,7-424,7)	2,75E-14

IL-6 – interleukinas-6; VSŪP – vidutinio sunkumo ūminis pankreatitas

4 lentelė. Adiponketino, leptino, resistino, visfatino ir IL-6 koncentracijos kontrolinėje ir SŪP grupėse.

Rodiklis	Kontrolė n=40 Mediana (Q1-Q3)	SŪP n=20 Mediana (Q1-Q3)	p
Adiponektinas (µg/ml)			
1-a para	8,3 (5,6-12,3)	7,9(6,4-16,5)	0,5777
3-ia para	8,3 (5,6-12,3)	8,6 (6,8-13,2)	0,5777
Leptinas (ng/ml)			
1-a para	4,0 (1,5-8,5)	4,2 (2,1-10,3)	0,5184
3-ia para	4,0 (1,5-8,5)	0,8 (0,5-6,5)	0,06772
Resistinas (ng/ml)			
1-para	5,4 (4,4-6,7)	20,2 (14,1-45,8)	7,00E-12
3-ia para	5,4 (4,4-6,7)	40,8 (24,8-53,1)	4,77E-16
Visfatinas (ng/ml)			
1-a para	1,6 (1,2-2,2)	5,4 (4,0-8,7)	6,81E-08
3-ia para	1,6 (1,2-2,2)	7,3 (2,9-8,5)	6,28E-06
IL-6 (pg/ml)			
1-a para	1,5 (0,3-7,0)	636,0(455,5-1090,0)	1,11E-09
3-ia para	1,5 (0,3-7,0)	545,3 (221,0-795,1)	4,54E-10

IL-6 – interleukinas-6; SŪP – sunkus ūminis pankreatitas

12 priedas. Tiriamųjų uždegiminių žymenų koncentracijų medianų palyginimas tarp LŪP, VSŪP, LŪP+VSŪP bei SŪP grupių.

1 lentelė. LŪP ir VSŪP grupių palyginimas

Rodiklis	LŪP n=27 Mediana (Q1-Q3)	VSŪP n=55 Mediana (Q1-Q3)	P
Adiponektinas (µg/ml)			
1-a para	12,3 (8,4-17,3)	10,6 (6,6-16,5)	0,4713
3-ia para	12,1 (7,4-17,3)	8,7 (5,7-13,5)	0,1099
Leptinas (ng/ml)			
1-a para	7,8 (1,7-16,2)	7,1 (2,9-14,5)	0,9332
3-ia para	2,3 (0,8-3,9)	2,5 (0,7-4,8)	0,9764
Resistinas (ng/ml)			
1-para	7,6 (5,0-14,7)	11,4 (7,5-16,1)	0,01936
3-ia para	5,8 (4,2-7,7)	16,7 (10,0-26,5)	2,17E-09
Visfatinas (ng/ml)			
1-a para	2,9 (1,3-5,4)	5,5 (2,7-7,7)	0,01695
3-ia para	1,8 (0,8-3,3)	3,8 (1,9-7,8)	0,00556
IL-6 (pg/ml)			
1-a para	30,5 (10,9-140,4)	214,2 (72,6-438,7)	0,000853
3-ia para	11,9 (6,2-53,6)	253,6 (59,7-424,7)	1,99E-07
CRB (mg/ml)			
1-a para	9,4 (2,5-24,2)	9,7 (3,4-86,0)	0,1687
3-ia para	67,6 (32,2-117,9)	284,0 (164,7-367,4)	7,41E-10

IL-6 – interleukinas-6; CRB – C-reaktyvus baltymas; LŪP – lengvas ūminis pankreatitas; VSŪP – vidutinio sunkumo ūminis pankreatitas

2 lentelė. LŪP ir SŪP grupių palyginimas

Rodiklis	LŪP n=27 Mediana (Q1-Q3)	SŪP n=20 Mediana (Q1-Q3)	P
Adiponektinas (µg/ml)			
1-a para	12,3 (8,4-17,3)	7,9(6,4-16,5)	0,3493
3-ia para	12,1 (7,4-17,3)	8,6 (6,8-13,2)	0,3493
Leptinas (ng/ml)			
1-a para	7,8 (1,8-16,2)	4,2 (2,1-10,3)	0,5685
3-ia para	2,3 (0,8-3,9)	0,8 (0,5-6,5)	0,5397
Resistinas (ng/ml)			
1-para	7,6 (5,0-14,7)	20,2 (14,1-45,8)	9,41E-05
3-ia para	5,8 (4,2-7,7)	40,8 (24,8-53,1)	7,60E-09
Visfatinas (ng/ml)			
1-a para	2,9 (1,3-5,4)	5,4 (4,0-8,7)	0,02072
3-ia para	1,8 (0,3-3,3)	7,3 (2,9-8,5)	0,0038
IL-6 (pg/ml)			
1-a para	30,5 (10,9-140,4)	636,0 (455,5-1090,0)	0,00013
3-ia para	11,9 (6,2-53,6)	545,3 (221,0-795,1)	2,08E-08
CRB (mg/ml)			
1-a para	9,4 (2,5-24,2)	16,1 (6,0-80,8)	0,07239
3-ia para	67,6 (32,2-117,9)	377,1 (321,1-412,5)	2,08E-08

IL-6 – interleukinas-6; CRB – C-reaktyvus baltymas; LŪP – lengvas ūminis pankreatitas; SŪP – sunkus ūminis pankreatitas

3 lentelė. VSŪP ir SŪP grupių palyginimas

Rodiklis	VSŪP n=55 Mediana (Q1-Q3)	SŪP n=20 Mediana (Q1-Q3)	p
Adiponektinas (µg/ml)			
1-a para	10,6 (6,6-16,5)	7,9(6,5-16,5)	0,5775
3-ia para	8,7 (5,7-13,5)	8,6 (6,8-13,2)	0,7783
Leptinas (ng/ml)			
1-a para	7,1 (2,9-14,5)	4,2 (2,1-10,3)	0,3785
3-ia para	2,5 (0,7-4,8)	0,9 (0,5-6,5)	0,5898
Resistinas (ng/ml)			
1-para	11,4 (7,5-16,1)	20,2 (14,1-45,8)	0,003024
3-ia para	16,7 (10,0-26,5)	40,8 (24,8-53,1)	8,09E-06
Visfatinas (ng/ml)			
1-a para	5,5 (2,7-7,7)	5,4 (4,0-8,7)	0,5372
3-ia para	3,8 (1,9-7,8)	7,3 (2,9-8,5)	0,2836
IL-6 (pg/ml)			
1-a para	214,2 (72,6-438,7)	636,0 (455,5-1090,0)	0,000598
3-ia para	253,6 (59,7-424,7)	545,3 (221,0-795,1)	0,001409
CRB (mg/ml)			
1-a para	9,7 (3,4-86,0)	16,1 (6,0-80,8)	0,4612
3-ia para	284 (164,7-367,4)	377,1 (321,1-412,5)	0,01017

IL-6 – interleukinas-6; CRB – C-reaktyvus baltymas; VSŪP – vidutinio sunkumo ūminis pankreatitas; SŪP – sunkus ūminis pankreatitas

4 lentelė. LŪP+VSŪP ir SŪP grupių palyginimas

Rodiklis	LŪP+VSŪP n=82 Mediana (Q1-Q3)	SŪP n=20 Mediana (Q1-Q3)	p
Adiponektinas (µg/ml)			
1-a para	11,1 (7,2-16,8)	7,9(6,4-16,5)	0,4456
3-ia para	10,0 (5,9-15,0)	8,6 (6,8-13,2)	0,8695
Leptinas (ng/ml)			
1-a para	7,2 (2,8-14,7)	4,2 (2,1-10,3)	0,397
3-ia para	2,3 (0,7-4,5)	0,8 (0,5-6,5)	0,5328
Resistinas (ng/ml)			
1-para	10,7 (7,1-15,8)	20,2 (14,1-45,8)	0,0002946
3-ia para	11,7 (7,0-21,8)	40,8 (24,8-53,1)	6,41E-08
Visfatinas (ng/ml)			
1-a para	4,2 (2,0-7,4)	5,4 (4,0-8,7)	0,1788
3-ia para	2,9 (1,4-6,0)	7,3 (2,9-8,5)	0,05846
IL-6 (pg/ml)			
1-a para	133,0 (34,8-385,3)	636,0 (455,5-1090,0)	9,04E-05
3-ia para	95,0 (24,8-348,6)	545,3 (221,0-795,1)	8,75E-06
CRB (mg/ml)			
1-a para	9,5 (3,1-67,9)	16,1 (6,0-80,8)	0,2201
3-ia para	180,3 (87,8-312,6)	377,1 (321,1-412,5)	6,13E-05

IL-6 – interleukinas-6; CRB – C-reaktyvus baltymas; LŪP – lengvas ūminis pankreatitas; VSŪP – vidutinio sunkumo ūminis pankreatitas; SŪP – sunkus ūminis pankreatitas

13 priedas. Tiriamųjų uždegiminių žymenų koncentracijų medianų palyginimas tarp pacientų, turinčių kasos ar/ir peripankreatinę nekrozę ir jos neturinčių

1 lentelė. Pacientų su ir be kasos nekrozės palyginimas

Rodiklis	Kasos nekrozė (-) n=42 Mediana (Q1-Q3)	Kasos nekrozė (+) n=60 Mediana (Q1-Q3)	P
Adiponektinas (µg/ml)			
1-a para	11,9 (8,9-17,0)	9,8 (6,2-16,6)	0,2381
3-ia para	10,4 (7,3-17,5)	8,3 (5,8-13,3)	0,1338
Leptinas (ng/ml)			
1-a para	8,1 (2,9-16,4)	4,6 (2,5-13,7)	0,3326
3-ia para	2,3 (0,7-4,5)	2,1 (0,5-5,7)	0,783
Resistinas (ng/ml)			
1-para	10,2 (5,8-15,1)	14,2 (8,4-25,6)	0,003573
3-ia para	7,3 (4,9-10,1)	24,9 (17,6-37,5)	8,08E-13
Visfatinas (ng/ml)			
1-a para	3,3 (1,5-6,5)	5,4 (3,7-7,6)	0,03194
3-ia para	2,5 (0,8-4,0)	5,4 (2,4-8,7)	0,0002195
IL-6 (pg/ml)			
1-a para	87,1 (14,1-256,8)	339,3 (76,7-644,6)	0,0006498
3-ia para	37,1 (6,9-92,7)	367,0 (180,0-636,1)	4,54E-11
CRB (mg/ml)			
1-a para	8,5 (3,1-45,4)	12,8 (4,8-89,9)	0,1338
3-ia para	89,1 (48,9-168,5)	338,0 (241,3-408,1)	4,35E-12

IL-6 – interleukinas-6; CRB – C-reaktyvus baltymas

2 lentelė. Pacientų su ir be peripankreatinės nekrozės palyginimas

Rodiklis	Peripankreatinė nekrozė (-) n=35 Mediana (Q1-Q3)	Peripankreatinė nekrozė (+) n=67 Mediana (Q1-Q3)	p
Adiponektinas (µg/ml)			
1-a para	12,1 (8,0-17,2)	10,5 (6,4-16,5)	0,4176
3-ia para	12,5 (6,9-18,1)	8,7 (5,8-12,3)	0,08419
Leptinas (ng/ml)			
1-a para	7,8 (3,6-16,2)	4,3 (2,7-13,8)	0,322
3-ia para	2,3 (0,7-4,3)	2,2 (0,5-5,9)	0,8188
Resistinas (ng/ml)			
1-para	7,6 (5,6-15,9)	14,1 (9,0-25,5)	0,001515
3-ia para	7,0 (4,6-9,5)	22,1 (12,9-33,0)	4,74E-10
Visfatinas (ng/ml)			
1-a para	3,5 (1,5-7,0)	5,1 (3,3-7,5)	0,105
3-ia para	2,6 (1,1-3,4)	5,1 (2,1-8,3)	0,006513
IL-6 (pg/ml)			
1-a para	83,1 (13,6-233,8)	280,8 (72,6-623,9)	0,002068
3-ia para	33,0 (6,4-100,2)	338,8 (106,7-627,4)	2,90E-08
CRB (mg/ml)			
1-a para	9,4 (2,6-51,8)	12,2 (4,8-83,1)	0,165
3-ia para	87,7 (38,1-141,9)	326,4 (194,5-391,8)	3,89E-11

IL-6 – interleukinas-6; CRB – C-reaktyvus baltymas

3 lentelė. Pacientų su ir be nekrozės palyginimas

Rodiklis	Nekrozė (-) n=32 Mediana (Q1-Q3)	Nekrozė (+) n=70 Mediana (Q1-Q3)	p
Adiponektinas (µg/ml)			
1-a para	11,9 (7,7-17,2)	10,6 (6,5-16,6)	0,6315
3-ia para	12,3 (7,0-18,9)	8,7 (5,8-13,0)	0,1167
Leptinas (ng/ml)			
1-a para	8,1 (3,8-16,0)	4,6 (2,7-14,0)	0,3196
3-ia para	2,2 (0,7-3,7)	2,2 (0,5-6,0)	0,9942
Resistinas (ng/ml)			
1-para	8,0 (5,5-15,5)	14,0 (8,8-24,5)	0,001905
3-ia para	7,0 (4,6-9,3)	22,2 (13,0-86,9)	1,38E-10
Visfatinas (ng/ml)			
1-a para	3,3 (1,5-6,8)	5,0 (3,2-7,5)	0,1054
3-ia para	2,6 (0,9-3,3)	5,0 (2,0-8,1)	0,004645
IL-6 (pg/ml)			
1-a para	54,7 (12,7-162,3)	282,3 (74,6-627,9)	0,0004267
3-ia para	25,0 (6,3-68,8)	345,3 (102,8-629,3)	1,29E-09
CRB (mg/ml)			
1-a para	9,8 (2,7-49,9)	11,7 (4,7-81,3)	0,2161
3-ia para	79,6 (36,5-140,5)	319,6 (183,4-393,3)	1,07E-11

IL-6 – interleukinas-6; CRB – C-reaktyvus baltymas

14 priedas. Tiriamųjų uždegiminių žymenų koncentracijų medianų palyginimas tarp operuotų ir neoperuotų bei mirusių ir išgyvenusių pacientų.

1 lentelė. Operuotų ir neoperuotų pacientų palyginimas

Rodiklis	Intervencijos (-) n=92 Mediana (Q1-Q3)	Intervencijos (+) n=10 Mediana (Q1-Q3)	P
Adiponektinas (µg/ml)			
1-a para	10,7 (6,8-16,8)	9,4 (6,8-15,1)	0,6165
3-ia para	10,2 (6,2-15,2)	8,3 (4,2-10,4)	0,2825
Leptinas (ng/ml)			
1-a para	7,0 (2,7-14,7)	4,0 (3,1-11,6)	0,6047
3-ia para	2,3 (0,7-5,1)	1,2 (0,3-4,7)	0,365
Resistinas (ng/ml)			
1-para	11,6 (7,2-17,0)	25,3 (9,6-56,0)	0,04578
3-ia para	12,9 (7,3-24,6)	44,7 (36,6-50,0)	1,51E-05
Visfatinas (ng/ml)			
1-a para	4,5 (2,0-7,4)	5,7 (4,0-9,1)	0,2534
3-ia para	3,2 (1,6-7,6)	4,0 (2,2-6,7)	0,6325
IL-6 (pg/ml)			
1-a para	166,7 (37,9-470,7)	486,6 (322,2-1087,8)	0,02625
3-ia para	128,4 (31,8-368,8)	832,2 (520,2-1056,3)	0,0001161
CRB (mg/ml)			
1-a para	10,7 (3,5-71,4)	11,2 (3,3-107,8)	0,8881
3-ia para	184,9 (94,5-346,4)	389,6 (353,0-412,2)	0,001861

IL-6 – interleukinas-6; CRB – C-reaktyvus baltymas

2 lentelė. Mirusių ir išgyvenusių pacientų palyginimas

Rodiklis	Mirė n=5 Mediana (Q1-Q3)	Išgyveno n=97 Mediana (Q1-Q3)	P
Adiponektinas (µg/ml)			
1-a para	10,8 (6,9-18,6)	10,6 (6,4-16,7)	0,6309
3-ia para	7,9 (7,0-10,7)	9,9 (6,1-15,1)	0,8162
Leptinas (ng/ml)			
1-a para	4,2 (0,6-9,6)	6,9 (2,8-14,6)	0,5353
3-ia para	0,6 (0,1-6,1)	2,2 (0,7-5,0)	0,5663
Resistinas (ng/ml)			
1-para	26,2 (24,5-44,0)	11,7 (7,2-17,3)	0,03245
3-ia para	48,6 (41,5-58,4)	13,5 (7,5-25,7)	0,001654
Visfatinas (ng/ml)			
1-a para	5,0 (3,7-9,0)	4,5 (2,1-7,4)	0,7099
3-ia para	9,0 (2,0-16,9)	3,2 (1,7-7,5)	0,2514
IL-6 (pg/ml)			
1-a para	488,4 (484,7-1389,6)	177,1 (38,4-496,6)	0,0629
3-ia para	753,0 (459,5-1619,2)	159,7 (34,3-376,1)	0,01153
CRB (mg/ml)			
1-a para	4,9 (4,7-35,6)	11,2 (3,3-71,70)	0,9013
3-ia para	394,7 (328,3-411,5)	205,6 (100,1-355,4)	0,02562

IL-6 – interleukinas-6; CRB – C-reaktyvus baltymas

15 priedas. Pacientų pasiskirstymas pagal ŪP eigą ir BISAP, HAPS, CTSI bei MCTSI skalių balus

1 lentelė. Pacientų pasiskirstymas pagal ŪP eigą ir BISAP skalės balus

Eiga/BISAP	0	1	2	3	4	5
LŪP n=27 (%)	10 (37,0)	14 (51,9)	3 (11,1)	0 (0)	0 (0,0)	0 (0,0)
VSŪP n=55 (%)	11 (20)	18 (32,7)	19 (34,6)	7 (12,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
SŪP n=20 (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (30,0)	10 (50,0)	3 (15)	1(5)

BISAP – „Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis“ - ūminio pankreatito sunkumo „lovos“ indeksas; LŪP – lengvas ūminis pankreatitas; VSŪP – vidutinio sunkumo ūminis pankreatitas; SŪP – sunkus ūminis pankreatitas

2 lentelė. Pacientų pasiskirstymas pagal ŪP eigą ir HAPS skalės balus

Eiga/HAPS	0	1	2	3
LŪP n=27 (%)	9 (33,3)	16 (59,3)	2 (7,4)	0 (0,0)
VSŪP n=55 (%)	16 (29,2)	19 (34,5)	19 (34,5)	1 (1,8)
SŪP n=20 (%)	1 (5,0)	10 (50,0)	8 (40,0)	1 (5,0)

HAPS skalė – „Harmless Acute Pancreatitis Score“ - nekenksmingo ūminio pankreatito skalė; LŪP – lengvas ūminis pankreatitas; VSŪP – vidutinio sunkumo ūminis pankreatitas; SŪP – sunkus ūminis pankreatitas

3 lentelė. Pacientų pasiskirstymas pagal ŪP eigą ir CTSI skalės balus

Eiga/CTSI	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
LŪP n=27 (%)	4 (14,8)	2 (7,4)	19 (70,4)	2 (7,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
VSŪP n=55 (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (10,9)	5 (9,1)	5 (9,1)	12 (21,8)	21 (38,2)	2 (3,6)	3 (5,5)	0 (0,0)	1 (1,8)
SŪP n=20 (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10,0)	9 (45,0)	0 (0,0)	5 (25,0)	1 (5,0)	3 (15)

CTSI – „Computed Tomography Severity Index“ - kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; LŪP – lengvas ūminis pankreatitas; VSŪP – vidutinio sunkumo ūminis pankreatitas; SŪP – sunkus ūminis pankreatitas

4 lentelė. Pacientų pasiskirstymas pagal ŪP eigą ir MCTSI skalės balus

Eiga/MCTSI	0	2	4	6	8	10
LŪP n=27 (%)	4 (14,8)	13 (48,2)	9 (33,3)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
VSŪP n=55 (%)	0 (0,0)	3 (5,5)	2 (3,6)	13 (23,6)	31 (56,4)	6 (10,9)
SŪP n=20 (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (55,0)	9 (45,0)

MCTSI – „Modified Computed Tomography Severity Index“ - modifikuotas kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas; LŪP – lengvas ūminis pankreatitas; VSŪP – vidutinio sunkumo ūminis pankreatitas; SŪP – sunkus ūminis pankreatitas

16 priedas. Pacientų skirstymas į grupes ir BISAP, HAPS, CTSI bei MCTSI skalių surinkti balai

1 lentelė. Pacientų skirstymas į grupes ir BISAP skalės balai

BISAP		0	1	2	3	4	5
Kasos nekrozė n (%)	Nėra, n=42 (41,2)	14 (33,3)	21 (50,0)	7 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Yra, n=60 (58,8)	7 (11,7)	11 (18,3)	21 (35,0)	17 (28,3)	3 (5,0)	1 (1,7)
Peripankreatinė nekrozė n (%)	Nėra, n=35 (34,3)	12 (34,3)	16 (45,7)	7 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Yra, n=67 (65,7)	9 (13,4)	16 (23,9)	21 (31,3)	17 (25,4)	3 (4,5)	1 (1,5)
Kasos ir peripankreatinė nekrozė n (%)	Nėra, n=32 (31,4)	11 (34,4)	16 (50,0)	5 (15,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Yra, n=70 (68,6)	10 (14,3)	16 (22,9)	23 (32,8)	17 (24,3)	3 (4,3)	1 (1,4)
Intervencijos n (%)	Nėra, n=92 (90,2)	21 (22,8)	31 (33,7)	26 (28,3)	13 (14,1)	0 (0,0)	1 (1,1)
	Yra, n=10 (9,8)	0 (0,0)	1 (10,0)	2 (20,0)	4 (40,0)	3 (30,0)	0 (0,0)
Išėjys n (%)	Išgyveno n=97 (95,1)	21 (21,7)	32 (33,0)	26 (26,8)	17 (17,5)	1 (1,0)	0 (0,0)
	Mirė n=5 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	1 (20,0)

BISAP – „Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis“ - ūminio pankreatito sunkumo „lovos“ indeksas

2 lentelė. Pacientų skirstymas į grupes ir HAPS skalės balai

HAPS		0	1	2	3
Kasos nekrozė n (%)	Nėra, n=42 (41,2)	15 (35,7)	21 (50,0)	6 (14,3)	0 (0,0)
	Yra, n=60 (58,8)	11 (18,4)	24 (40,0)	23 (38,3)	2 (3,3)
Peripankreatinė nekrozė n (%)	Nėra, n=35 (34,3)	12 (34,3)	18 (51,4)	5 (14,3)	0 (0,0)
	Yra, n=67 (65,7)	14 (20,9)	27 (40,3)	24 (35,8)	2 (3,0)
Kasos ir peripankreatinė nekrozė n (%)	Nėra, n=32 (31,4)	12 (37,5)	16 (50)	4 (12,5)	0 (0,0)
	Yra, n=70 (68,6)	14 (20)	29 (41,4)	25 (35,7)	2 (2,9)
Intervencijos n (%)	Nėra, n=92 (90,2)	26 (28,3)	42 (45,6)	23 (25,0)	1 (1,1)
	Yra, n=10 (9,8)	0 (0,0)	3 (30,0)	6 (60,0)	1 (10,0)
Išėjys n (%)	Išgyveno n=97 (95,1)	25 (25,8)	43 (44,3)	27 (27,8)	2 (2,1)
	Mirė n=5 (4,9)	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)	0 (0,0)

HAPS skalė – „Harmless Acute Pancreatitis Score“ - nekenksmingo ūminio pankreatito skalė

3 lentelė. Pacientų skirstymas į grupes ir CTSI skalės balai

CTSI		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Kasos nekrozė n(%)	Nėra, n=42 (41,2)	4 (9,5)	2 (4,8)	25 (59,5)	7 (16,7)	4 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Yra, n=60 (58,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,7)	14 (23,3)	30 (50,0)	2 (3,3)	8 (13,3)	1 (1,7)	4 (6,7)
Peripankreatinė nekrozė n(%)	Nėra, n=35 (34,3)	4 (11,4)	2 (5,7)	25 (71,4)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,9)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Yra, n=67 (65,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (9,0)	5 (7,4)	13 (19,4)	28 (41,7)	2 (3,0)	8 (12,0)	1 (1,5)	4 (6,0)
Kasos ir peripankreatinė nekrozė n(%)	Nėra, n=32 (31,4)	4 (12,5)	2 (6,3)	25 (78,1)	1 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Yra, n=70 (68,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (8,6)	5 (7,2)	14 (20,0)	30 (42,9)	2 (2,9)	8 (11,4)	1 (1,4)	4 (5,7)
Intervencijos n(%)	Nėra, n=92 (90,2)	4 (4,3)	2 (2,2)	25 (27,2)	7 (7,6)	5 (5,4)	12 (13,0)	27 (29,4)	2 (2,2)	4 (4,3)	1 (1,1)	3 (3,3)
	Yra, n=10 (9,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	3 (30,0)	0 (0,0)	4 (40,0)	0 (0,0)	1 (10,0)
Išėjimas n(%)	Išgyveno n=97 (95,1)	4 (4,1)	2 (2,1)	25 (25,8)	7 (7,2)	5 (5,2)	14 (14,4)	27 (27,8)	2 (2,1)	8 (8,2)	1 (1,0)	2 (2,1)
	Mirė n=5 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)

CTSI – „Computed Tomography Severity Index” - kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas

4 lentelė. Pacientų skirstymas į grupes ir MCTSI skalės balai

MCTSI		0	2	4	6	8	10
Kasos nekrozė n(%)	Nėra, n=42 (41,2)	4 (9,5)	16 (38,1)	11 (26,2)	11 (26,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Yra, n=60 (58,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (5,0)	42 (70,0)	15 (25,0)
Peripankreatinė nekrozė n(%)	Nėra, n=35 (34,3)	4 (11,4)	16 (45,7)	11 (31,4)	1 (2,9)	3 (8,6)	0 (0,0)
	Yra, n=67 (65,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (19,4)	39 (58,2)	15 (22,4)
Kasos ir peripankreatinė nekrozė n(%)	Nėra, n=32 (31,4)	4 (12,5)	16 (50,0)	11 (34,4)	1 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Yra, n=70 (68,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (18,6)	42 (60,0)	15 (21,4)
Intervencijos n(%)	Nėra, n=92 (90,2)	4 (4,3)	16 (17,4)	11 (12,0)	14 (15,2)	37 (40,2)	10 (10,9)
	Yra, n=10 (9,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (50,0)	5 (50,0)
Išėjimas n(%)	Išgyveno n=97 (95,1)	4 (4,1)	16 (16,5)	11 (11,4)	14 (14,4)	39 (40,2)	13 (13,4)
	Mirė n=5 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	2 (40,0)

MCTSI – „Modified Computed Tomography Severity Index” - modifikuotas kompiuterinės tomografijos sunkumo indeksas