

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Artautas
MICKEVIČIUS

Lėtinio kasos uždegimo ir lengvo
laipsnio ūminio kasos uždegimo įtaka
vartų veninės sistemos kraujotakai

DAKTARO DISERTACIJA

Medicina ir sveikatos mokslai,
Medicina M 001

VILNIUS 2019

Disertacija rengta 2014 – 2018 metais Vilniaus universitete bendradarbiaujant su VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikomis.

Mokslinius tyrimus rėmė Lietuvos mokslo taryba, doktorantūra buvo finansuojama ES struktūrinių fondų lėšomis.

Mokslinis vadovas:

prof. habil. dr. Jonas Valantinas (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

TURINYS

SANTRUMPOS	4
1. ĮVADAS.....	5
1.1. Darbo tikslas.....	6
1.2. Darbo uždaviniai	6
1.3. Darbo mokslinis naujumas ir aktualumas.....	6
1.4. Praktinė vertė.....	8
1.5. Hipotezė	9
2. LITERATŪROS APŽVALGA	10
2.1. Vartų venos anatomijos ir fiziologijos ypatumai.....	10
2.2. Ūminis pankreatitas: klinikinėje praktikoje svarbūs aspektai	13
2.3. Lėtinio pankreatito aktualumas ir diagnostika	17
2.4. Vartų venos kraujotakos sutrikimai.....	22
2.5. Pankreatitas ir trombozė.....	26
2.6. Ultragarsinis tyrimas: veikimo principas ir pritaikymo galimybės	28
2.7. Vartų venos tyrimo metodai	34
3. TYRIMO METODIKA	39
3.1. Tyrimo programa.....	39
3.2. Tyrimo medžiaga ir metodai	39
3.3. Tiriamųjų grupės	40
3.4. Tyrimo eiga	44
3.5. Laboratoriniai kraujo tyrimai	45
3.6. Ultragarsinis pilvo organų tyrimas spalviniu Doplerio režimu	46
3.7. Statistinė duomenų analizė	47
4. DARBO REZULTATAI	49
4.1. Tiriamieji ir tiriamųjų grupių palyginimas	49
4.2. Bendrojo kraujo tyrimo rodiklių pokyčiai tarp tiriamųjų	53
4.3. Kraujo krešėjimo rodiklių pokyčiai tarp tiriamųjų.....	54
4.4. Biocheminių kraujo rodiklių pokyčiai tarp tiriamųjų.....	54
4.5. Vartų venos sistemos kraujotakos rodiklių skirtumai tarp grupių.....	59
4.5.1. Didžiausias kraujotakos greitis sistolės metu.....	59
4.5.2. Rezistentiškumo indeksas.....	60
4.5.3. Vidutinis kraujotakos greitis	61
4.6. Sąsaja tarp biocheminių kraujo rodiklių ir vartų veninės sistemos kraujotakos greičio	68

5. REZULTATŲ APŽVALGIMAS	70
5.1. Sveikų tiriamųjų vartų venos kraujotakos parametrai	73
5.2. Vartų veninės sistemos kraujotakos pokyčiai esant lengvo laipsnio ūminiam pankreatitui.....	74
5.3. Vartų veninės sistemos kraujotakos pokyčiai sergant lėtiniu pankreatitu	76
5.4. Kraujo laboratorinių rodiklių įtaka vartų venos kraujotakai	77
IŠVADOS.....	80
REKOMENDACIJOS.....	81
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	82
PRIEDAI	110
PADĖKA.....	117
SANTRAUKA	118

SANTRUMPOS

AKS	–	arterinis kraujo spaudimas
BTL	–	bendrasis tulžies latakas
CMV	–	Citomegalo virusas
CRB	–	C-reaktyvusis baltymas
dB	–	decibelai
DPVV	–	dešinioji priekinė vartų vena
DUVV	–	dešinioji užpakalinė vartų vena
DVV	–	dešinioji vartų vena
ERCP	–	endoskopinė retrogradinė cholangiopankreatografija
KC	–	kepenų cirozė
KMI	–	kūno masės indeksas
KT	–	kompiuterinė tomografija
KVV	–	kairioji vartų vena
LP	–	lėtinis pankreatitas
MBR	–	magnetinis branduolinis rezonansas
MHz	–	megahercai
PI	–	pulsacijos indeksas
PVV	–	pagrindinė vartų vena
RI	–	rezistentiškumo indeksas
ŠSD	–	širdies susitraukimų dažnis
TB	–	tuberkuliozė
UG	–	ultragarso
ŪP	–	ūminis pankreatitas
V _{max}	–	didžiausias kraujotakos greitis sistolės metu per laiko vieneta
V _{mean}	–	vidutinis kraujotakos greitis
V _{min}	–	mažiausias kraujotakos greitis diastolės metu
V _{peak}	–	didžiausias sistolinės kraujotakos greitis
VVT	–	vartų venos trombozė

1. ĮVADAS

Kasa – tai išskirtinis pilvo ertmės organas, liauka, atliekanti tiek egzokrininę, tiek endokrininę funkcijas. Kasos uždegimas – viena dažniausių pilvo organų ligų. Teigiama, kad ūminis pankreatitas (ŪP) yra pagrindinė hospitalizacijos dėl virškinamojo trakto ligų priežastis visame pasaulyje [1, 2]. Sergamumas ir ūminiu [3, 4, 5], ir lėtiniu [6, 7] pankreatitu didėja kasmet. Nors tiksliai nėra žinoma, kiek žmonių serga pankreatitu Lietuvoje, dėl piktnaudžiavimo alkoholiu lietuviams dažnai diagnozuojamas ūminis ar lėtinis pankreatitas ir jo sukeltos komplikacijos.

Didžioji dalis visų ŪP (apie 80 proc.) yra lengvos eigos, dažniausiai užtenka simptominio gydymo, pasveikstama per savaitę ar dvi. Kur kas didesnio klinikistų dėmesio sulaukia vidutiniškai sunkios ar sunkios eigos ŪP, šiuo atveju formuojasi kasos nekrozė, aplinkinių audinių edema ir / ar nekrozė, sisteminis uždegiminio atsako sindromas, organų funkcijos nepakankamumas. Jei organų nepakankamumas užsitęsia ilgiau nei 48 valandas, mirtingumas siekia net 50 proc. [8], jei ilgiau nei 7 dienas – jis padidėja 33 proc. [9, 10]. Dėl greitos remisijos lengvo laipsnio ŪP sergantys pacientai retai toliau sekami, pokyčiai lengvo laipsnio ligos metu nėra taip detalčiai aprašyti kaip sergant sunkiu ūminiu pankreatitu.

Lėtinis pankreatitas (LP) iki šiol kelia daug iššūkių klinikinėje praktikoje. Šio lėtinio proceso metu besivystanti kasos audinio fibrozė negrįžtamai pakenkia tiek egzokrininę, tiek vėliau ir endokrininę kasos funkcijas, ryškiai blogėja su liga susijusi gyvenimo kokybė. Vis dėlto iki šiol, nepaisant tobulėjančių diagnostikos galimybių, ankstyvose stadijose diagnozuoti LP yra sudėtinga. Tik pažengusiose stadijose pakanka įrodymų neabejotinai LP diagnozei.

Dėl savo anatomicinės lokalizacijos kasos audinio uždegimas siejamas su įvairiomis komplikacijomis, tarp kurių yra ir vartų veninės sistemos kraujotakos sutrikimas. Jau seniai vartų venos trombozė (VVT) yra žinoma kaip lėtinio pankreatito komplikacija, ypač esant dažniems recidyvuojantiems paūmėjimams ar susiformavus kasos uodegos pseudocistai. Sunkios eigos ŪP, ypač nekrotizuojantis, taip pat, pastebėta, dažniau sukelia ūminę VVT. Pastaruoju metu medicininėje literatūroje pasirodė atvejų aprašymų, kuomet net ir lengvos eigos ŪP buvo susijęs su kliniškai nereikšminga, tačiau vaizdinių tyrimų metu stebėta VVT. Praėjus ŪP simptomams vartų venos spindžio rekanalizacija įvyko savaime. Nors ilgą laiką trūko duomenų apie VVT patofiziologiją, tačiau pastarųjų metų darbai teigia, kad priežastis dažniausiai multifaktorinė. Kaip ir kitoms

trombozėms, VVT formuotis įtakos turi seniai aprašyta *Virchow* triada. Nors pastaruoju metu randama daug būklių, susijusių su hiperkoaguliacija (net 60 proc. visų VVT siejama su mieloproliferacinėmis būklėmis), mažai autorių vertino kitą *Virchow* triados dalį – stazę ir kraujo tėkmės pokyčius kraujagyslėje. Sveikų žmonių vartų veninės sistemos kraujotakos parametrai, vertinant spalviniu ir spektriniu UG tyrimais su Doplerio režimu, yra gan plačiai aprašyti, tačiau rezultatai labai įvairūs ir nehomogeniški. Tuo tarpu duomenų apie kraujotakos pokyčius ŪP ar LP metu yra kur kas mažiau. Kraujotakos greitis pankreatitu sergantiems asmenims išvis nebuvo vertintas. Lieka neaišku, ar kasos audinio ūminis lengvo laipsnio ar lėtinis (ne paūmėjimo metu) uždegimai turi pastebimos įtakos vartų veninės kraujotakos pokyčiams – turbulencinėms srovėms, kraujo tėkmės greičio sulėtėjimui ar priesieninių trombų formavimuisi.

1.1. DARBO TIKSLAS

Nustatyti, kaip kinta kraujotakos greitis vartų veninėje sistemoje sergant lėtiniu ir ūminiu lengvo laipsnio kasos uždegimu lyginant su sveikais asmenimis.

1.2. DARBO UŽDAVINIAI

1. Nustatyti vartų veninės sistemos kraujotakos greičio parametrus sveikiems suaugusiems asmenims;
2. Įvertinti vartų veninės sistemos kraujotakos parametrus lėtiniu kasos uždegimu (ne paūmėjimo metu) sergantiems suaugusiems pacientams;
3. Įvertinti vartų veninės sistemos kraujotakos parametrus lengvo laipsnio ūminiu kasos uždegimu sergantiems suaugusiems pacientams;
4. Nustatyti, kokie demografiniai rodikliai turi įtakos vartų veninės sistemos kraujotakos pokyčiams sergant kasos uždegimu;
5. Nustatyti ryšį tarp kraujo biocheminių ir krešėjimo rodiklių bei vartų veninės sistemos kraujotakos pokyčių sergant kasos uždegimu.

1.3. DARBO MOKSLINIS NAUJUMAS IR AKTUALUMAS

Tyrimo metu nustatyti vartų veninės sistemos kraujotakos parametrai sveikų asmenų populiacijoje ir kraujotakos pokyčiai sergant lėtiniu kasos uždegimu

nesant ligos paūmėjimo epizodo ir sergant ūminiu lengvo laipsnio pankreatitu. Kitaip nei anksčiau atliktuose moksliniuose tyrimuose, šiame tyrime vartų veninės sistemos kraujotakos parametrai vertinti tris kartus. Tai leido patikimiau įvertinti sveikų asmenų ir sergančių lėtiniu pankreatitu pacientų kraujotakos greičio vidurkį, taip pat vertinti ūminio pankreatito įtaką kraujotakos greičiui ne tik susirgus, bet ir dinamiškai – praėjus ūmaus pankreatito simptomams ir požymiams.

Literatūroje yra nemažai duomenų apie vartų venos kraujotakos vertinimą ir kraujotakos parametrų variacijas, autorių pateikiami skirtingų šalių gyventojų kraujotakos greičio duomenys. Iki šiol šie rodikliai Lietuvoje sistemingiau nevertinti ir nelyginti su užsienio tyrėjų rezultatais. Šio tyrimo metu įvertintas vartų veninės sistemos kraujotakos greitis, nustatytas jo vidurkis sveikų asmenų populiacijoje Lietuvoje, įvertinta kraujotakos greičio sąsaja su demografiniais rodikliais, palyginti lietuvių duomenys su užsienio tyrėjų pateiktais normos variantais.

Užsienio literatūroje atlikta keletas plačios apimties mokslinių tyrimų, vertinusių kraujotakos pokyčius vartų veninėje sistemoje. Tik keli plačios apimties prospektyviniai tyrimai vertino vartų venos trombozės išsivystymo riziką sergant lėtiniu pankreatitu ir tik nedidelei daliai pacientų išsivystė vartų venos trombozė, tačiau ji buvo susijusi su išsivysčiusiu ūminiu pankreatitu ar kasos uodegos cista. Didesnė dalis atliktų tyrimų yra retrospektyviniai: išsivysčius vartų venos trombozei vertinti galimai įtakos turėję veiksniai, nustatyta LP ir trombozės rizikos sąsaja. Vis dėlto atskirai netirta, ar LP lemia vartų veninės sistemos kraujotakos pokyčius – ar sulėtėjusi kraujotaka, didėjantis rezistentiškumo indeksas gali būti parametrai, leidžiantys nustatyti pacientus, kuriems yra didesnė VVT rizika. Šio tyrimo metu vertintas ne pats trombozės išsivystymas, o ligos įtaka kraujotakos greičio pokyčiams, kurie galėtų turėti įtakos trombozės išsivystymui dinamikoje.

Iki šiol nei Lietuvos, nei užsienio šalių mokslinėje medicinos literatūroje nebuvo duomenų apie vartų veninės sistemos kraujotakos tyrimus sergant ūminiu lengvo laipsnio kasos uždegimu. Visoje apžvelgtoje literatūroje vartų venos trombozės rizika didėjo sergant ūminiu sunkiu, ypač nekrotizuojančiu, pankreatitu. Vis dėlto komplikuotas kasos uždegimas pasireiškia tik 10–15 proc. atvejų. Didžioji dalis visų ŪP yra lengvo laipsnio, dažnai nereikalaujantys sudėtingo gydymo, tačiau jų įtaka vartų veninės sistemos kraujotakai niekada anksčiau nebuvo tirta. Negana to, autorių, tyrusių lėtinio pankreatito įtaką vartų venos trombozei, duomenimis, kaip tik ūmios ligos epizodai sergant LP lėmė VVT išsivystymą. Todėl šio tyrimo metu vertinta

lengvo laipsnio ŪP įtaka vartų veninės sistemos kraujotakai – vertinta, ar kito kraujotakos greitis ūmios ligos epizodu ir vėliau, pranykus ūmios ligos požymiams ir simptomams.

Šio mokslinio tyrimo kryptis taip pat paskatino bendradarbiauti su kitų šalių tyrėjais. Disertacijos autorius dalyvavo dviejose tarptautinėse mokslinėse grupėse: (1) inicijuotas perspektyvinis multicentrinis mokslinis tyrimas – vertinti gyvenimo kokybės pokyčiai sergant LP, vyraujančių uždegiminių rodiklių „fonas“ ir jų įtaka gyvenimo kokybės pokyčiams sergant LP; (2) autorius dalyvauja multicentriniame perspektyviniame kohortiniame tyrime, kurio tikslas sudaryti anksti nustatomą ūminio kasos uždegimo sunkumo vertinimo indeksą (*Early Achievable Severity Index*) – vertinami bendrieji ir biocheminiai kraujo rodikliai, radiologinių (tarp jų ir ultragarsinių) tyrimų duomenys pirmosiomis paromis diagnozavus ŪP siekiant susisteminti duomenis iš skirtingų Europos šalių ir apskaičiuoti galimą komplikuoto ūminio pankreatito išsivystymo riziką remiantis paprastais, kasdienėje klinikinėje praktikoje atliekamais laboratoriniais ir radiologiniais tyrimais.

1.4. PRAKTINĖ VERTĖ

Šio mokslinio tyrimo metu vertinta kepenų vartų veninės sistemos kraujotaka. Pirmiausia gauti sveikų, kepenų ar kraujotakos ligomis nesergančių, lietuvių vartų veninės sistemos kraujotakos rodikliai, kuriuos galima lyginti su kitų autorių (kartu ir kitų šalių populiacijų) rodikliais. Lietuvoje iki šiol neatlikti tyrimai, kuriais vertinta vartų veninės sistemos kraujotaka ir jos kitimas.

Antra, įvertinta ūminiu lengvo laipsnio pankreatitu sergančių pacientų vartų veninės sistemos kraujotaka, jos kitimas pusmetį po ūmios ligos fazės, įvertintos sąsajos su demografiniais ir kraujo biocheminiais rodikliais. Nustatyta, ar tikslinga vertinti, o vėliau ir sekti asmenų, persirgusių ūminiu lengvo laipsnio kasos uždegimu, vartų veninės sistemos kraujotakos pokyčius dėl galimos vartų venos trombozės išsivystymo rizikos. Tai kol kas vienintelis tyrimas, kuris vertino išskirtinai lengvo laipsnio ŪP įtaką vartų veninės sistemos kraujotakai. Įvertinta kepenų kraujotaka sergant lėtiniu ir lengvo laipsnio ūminiu kasos uždegimu. Nustatytas ryšys tarp krešėjimo ir kraujo biocheminių rodiklių ir kepenų kraujotakos sergant lėtiniu (ne paūmėjimo metu) ir lengvo laipsnio ūminiu kasos uždegimu.

Trečia, įvertinta, ar lėtinis pankreatitas (ne paūmėjimo metu) turi įtakos vartų veninės sistemos kraujotakos pokyčiams. Nustatyta, ar yra poreikis periodiškai sekti vartų veninės sistemos kraujotaką, ar jos pokyčiai yra tokie ryškūs, kad turėtų įtakos vartų venos sistemos trombozės išsivystymui ir šios būklės prognozavimui LP sergantiems asmenims.

1.5. HIPOTEZĖ

Iškelta hipotezė, kad lengvo laipsnio ūminis kasos uždegimas ir lėtinis (nesant paūmėjimo epizodo) kasos uždegimas turi įtakos kepenų vartų veninės kraujotakos pokyčiams, dėl to didėja vartų venos trombozės išsivystymo rizika minėtose pacientų grupėse.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

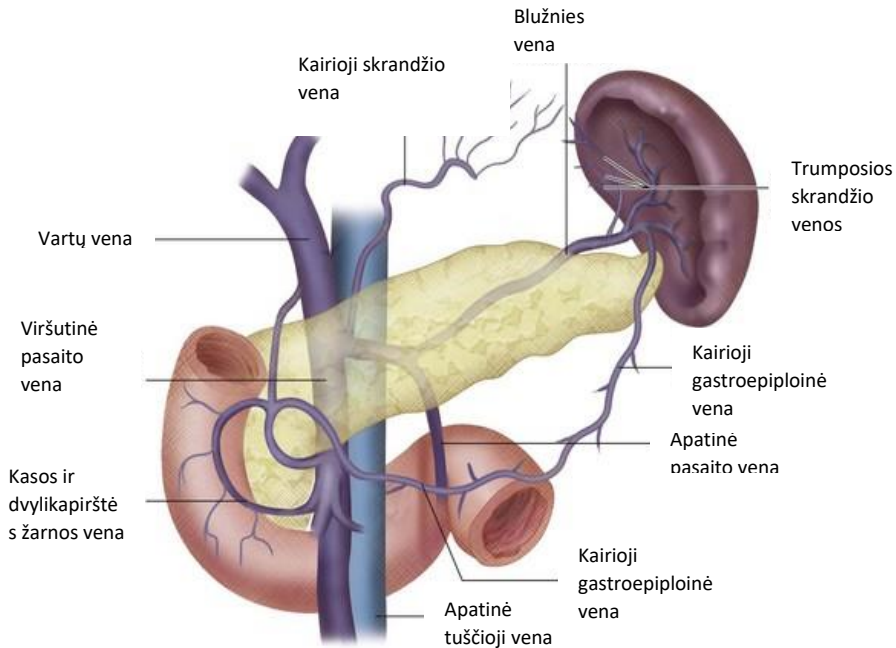
2.1. VARTŲ VENOS ANATOMIJOS IR FIZIOLOGIJOS YPATUMAI

Vartų venos anatomija aprašyta jau seniai, atliekant lavonų disekcijas ar stebint kraujagyslių eigą rūgštimi paveikus eksplantuotas kepenis [11]. Vis dėlto šiuolaikinės radiologinių tyrimų galimybės – daugiasluoksnės kompiuterinės tomografijos (KT) ar magnetinio branduolinio rezonanso (MBR) tyrimai – leidžia atlikti trijų dimensijų visų kepenų kraujotakos struktūrų rekonstrukciją [9, 11]. Vartų vena ypatinga ne tik tuo, kad neša mažai deguonimi aprūpintą kraują į kepenis, tačiau ir tuo, kad šiame kraujyje yra gausu maisto medžiagų iš pilvinės virškinamojo trakto dalies, eritrocitų irimo produktų iš blužnies. Vartų vena tiekia 75 proc. kraujo, reikalingo kepenų medžiagų apykaitai, likusia dalimi aprūpina kepenų arterija [12–14]. Nors vartų vena aprūpina kepenis tik maždaug 5 proc. jos ramybės deguonies poreikio, neša ir labai didelį kiekį metabolinių medžiagų.

Vartų veną formuoja venos, nešančios kraują iš pilvinės virškinamojo trakto dalies, blužnies, kasos ir tulžies pūslės – viršutinė pasaito vena (*v. mesenterica superior*) ir blužnies vena (*v. splenica*), susijungiančios į vieną iškart už kasos galvos ties maždaug antruoju juosmeniniu slanksteliu (1 pav.). Toliau vena eina į dešinę ir maždaug už 5,5–8 cm patenka į kepenis [13, 15, 16]. Vartų vena į kepenis patenka pro kepenų vartus, kur toliau šakojasi į smulkesnes kraujagysles pagal atskirus kepenų segmentus. Viršutinė pasaito vena susiformuoja susijungus smulkesnėms venoms, tekančioms iš plonųjų žarnų, dalies storosios žarnos ir kasos galvos. Blužnies venos prasideda blužnies vartuose, o ties kasos uodega su keliomis trumpomis skrandžio kraujagyslėmis susijungia į vieną pagrindinę blužnies veną. Kraujagyslė eina skersai kasos kūno ir galvos, surenka veninį kraują iš kasos galvos, o kiek toliau į ją įsilieja ir apatinė pasaito vena, nešanti kraują iš kairės storosios žarnos pusės [15, 17].

Skiriami keli pagrindiniai anatomiciniai vartų venos šakojimosi ir eigos variantai (1 lentelė). Tipiškai vartų venos kamienas (arba pagrindinė vartų vena, PVV) ties kepenų vartais išsiskiria į dvi pagrindines šakas: kairiąją vartų veną (KVV) ir dešiniąją vartų veną (DVV). Pastaroji vėliau šakojasi į dar dvi: dešiniąją priekinę vartų veną (DPVV) ir dešiniąją užpakalinę vartų veną (DUVV). Tai yra vadinamasis pirmasis (ir pats dažniausias) anatomicinis vartų venos šakų tipas (2 pav.). Ši kraujagyslių eiga, atlikus KT vaizdų rekonstrukciją, būdinga 65–80 proc. pacientų [9, 18–20]. Rečiau pastebimas vartų venos anatomicinis variantas yra vadinamoji vartų venos trifurkacija, kai

pagrindinis vartų venos kamienas iškart dalijasi į tris šakas: kairiąją, dešiniąją priekinę ir dešiniąją užpakalinę vartų venas (antrasis tipas, 2 pav.). Trečiasis tipas diagnozuojamas, kai DUVV šaka prasideda kaip pirmoji vartų venos atšaka (2 pav.).



1 pav. Vartų venos anatomija

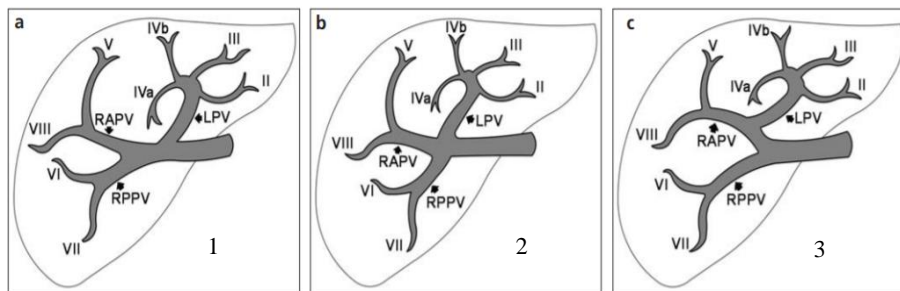
Šie trys vartų venos šakų tipai yra dažniausiai klinikinėje praktikoje aptinkami anatomiciniai vartų venos variantai. Aprašytų anatomicinių variantų dažnis kinta priklausomai nuo tyrimo, tačiau rezultatų patikimumas pastaruoju metu padidėjęs naudojant naujausius vaizdinius tyrimus. Atasoy ir kolegų atliktame 200 pacientų tyrime 64,5 proc. atvejų nustatytas pirmojo tipo anatomicinis vartų venos variantas, o trečiasis tipas – dvigubai dažniau nei antrasis (atitinkamai 23,5 proc. ir 9,5 proc.) [9]. Covey ir bendraautorių duomenimis, antrojo ir trečiojo tipo anatomiciniai variantai nustatyti atitinkamai 9 ir 13 proc. tiriamųjų [21]. Koc ir bendraautorių tyrime, kuriame dalyvavo net 1384 tiriamieji, pirmojo tipo anatomicinis variantas diagnozuotas 72,6 proc. atvejų, o trifurkacija buvo šiek tiek dažnesnė nei ankstyvasis DUVV atsišakojimas (atitinkamai 11,1 proc. ir 9,7 proc.) [18].

Galimi ir kiti vartų venos šakojimosi ir eigos variantai – literatūros duomenimis, jie nustatyti mažiau nei 2 proc. tiriamųjų [9, 11, 18]. Aprašyta vartų venos „kvadrifikacija“, kai pagrindinis kamienas dalijasi į kairiąją vartų veną ir tris atskiras dešiniąsias vartų venos šakas. Galimas ir dar sudėtingesnis labai retas anatomicinis vartų venos variantas – vadinamasis „vartų venos bifurkacijos nebuvimas“ [18]. Tokiu atveju vartų vena turi tik vieną dešiniąją vartų venos šaką, kuri prasideda ties kepenų vartais, o kairiosios šakos nėra išvis. Stambi vartų venos šaka, prasidėjusi VIII segmente, eina per VIII ir VI segmentus ir baigiasi ties bambine (umbilikaline) vartų venos dalimi, kur nuo jos atsišakoja smulki kairiosios vartų venos šaka, besidalijanti į II, III ir IV segmentus maitinančias šakas. Rečiausias iki šiol stebėtas anatomicinis variantas yra vadinamasis „centrinės kepenų dalies susijungimas“, nustatytas mažiau nei 0,5 proc. pacientų [22]. Tokiu atveju egzistuoja kelių netipiškų anatominių variantų kompleksas: (1) tulžies pūslė ir apvalusis kepenų raištis (*ligamentum teres*) yra greta (jukstapozicija); (2) vartų vena šakojasi į dešiniąją vartų veną, kairiąją užpakalinę veną ir pagrindinę vidurinę šaką, kuri pasibaigia ties apvaliuoju kepenų raiščiu; (3) yra dvi pagrindinės kepenų venos ir nepakankamai išsivysčiusi (hipotrofiška) vidurinė kepenų venos [22].

Kairioji vartų vena krauju aprūpina II, III ir IV kepenų segmentus, dešinioji – V, VI, VII ir VIII segmentus; priekinė dešioji vartų vena maitina V ir VIII kepenų segmentus, o dešinioji užpakalinė – VI ir VII kepenų segmentus [23].

1 lentelė. Vartų venos šakų anatomicinė klasifikacija

Vartų venos šakojimosi tipas	Šakos
1 tipas	PVV šakojasi į KVV ir DVV, pastaroji vėliau išsiskiria į DPVV ir DUVV
2 tipas	PVV ties kepenų vartais šakojasi į KVV, DPVV ir DUVV
3 tipas	PVV skyla į DUVV ir bendrąjį kamieną, kuris vėliau šakojasi į KVV ir DPVV



2 pav. Pagrindiniai anatomiciniai vartų venos variantai ir krauju aprūpinamų kepenų skilčių lokalizacija. Medžiaga paimta iš Koc ir bendraautorių straipsnio [18]. LPV – kairioji vartų vena; RAPV – dešinioji priekinė vartų vena; RPPV – dešinioji užpakalinė vartų vena

2.2. ŪMINIS PANKREATITAS: KLINIKINĖJE PRAKTIKOJE SVARBŪS ASPEKTAI

Ūminis pankreatitas (ŪP) – tai ūminis kasos audinio uždegimas, kurio klinikinė eiga gali apsiriboti lengva, savaime praeinančia būkle, kai užtenka tik simptominio gydymo, arba komplikuoosis sunkia liga, sukeliančia gyvybei pavojingų komplikacijų. Sergamumas ŪP svyruoja nuo 5 iki 78 atvejų 100 000 gyventojų ir didėja kasmet [4, 5, 8, 24–27]. Negana to, teigiama, kad ŪP yra pagrindinė hospitalizacijos dėl virškinamojo trakto ligų priežastis visame pasaulyje [2]. Lietuvoje tiksliai nežinoma, kiek žmonių serga ūminiu ar lėtiniu pankreatitu, nes, remiantis Statistikos departamento duomenimis, skaičiuojamas bendras kasos ligomis sergančiųjų skaičius, neišskiriant ūminio ar lėtinio pankreatito, kasos cistų ar pseudocistų [28]. Bendras mirtingumo dažnis sergant ūminiu pankreatitu yra apie 5 proc., tačiau yra kur kas didesnis esant sunkios eigos ŪP [29]. Pagrindiniai etiologiniai veiksniai – alkoholis ir tulžies akmenys – sukelia apie 80 proc. visų ŪP atvejų, rečiau ligą sukelia vaistai, kasos solidūs ar cistiniai piktybiniai dariniai, hipertrigliceridemija [8, 27, 30]. Užsienio tyrėjų duomenimis, tulžies akmenys sukelia daugiausia ūminio pankreatito atvejų, trečdalis atvejų yra metabolinės (su nesaikingu alkoholio vartojimu susiję) kilmės. Vis dėlto, Lietuvos populiacijoje didžioji dalis ŪP atvejų yra toksinės metabolinės kilmės – piktnaudžiavimo alkoholiu pasekmė. Ligos patogenezė, deja, nėra iki galo aiški. Tyrimų duomenimis etanolis sukelia oksidacinį stresą ir stimuliuoja kasos virškinimo fermentų išskyrimą, tuo

tarpu etanolio metabolitai, tokie kaip riebalų rūgščių etilo esteriai, skatina kasos pažeidimą ir uždegimo vystymąsi [31]. Su tulžies akmenimis susijusio ŪP patogenezė aiškinama dviem teorijomis: infekuotos tulžies refluksas į kasą aktyvuoja virškinimo fermentų kaskadą arba kasos latako obstrukcijos nulemtas spaudimo padidėjimas sukelia kasos acinarinių ląstelių plyšimą [32]. Kitos ŪP priežastys – trauma, vaistai, virusiniai ar autoimuniniai susirgimai – yra kur kas retesnės.

1992 m. organizuotas Atlantos simpoziumas, kurio tikslas buvo pasiūlyti visuotinį diagnostikos algoritmą ir universaliai pritaikomą ūminio pankreatito sunkumo klasifikaciją [33], tačiau, pasikeitus supratimui apie ligos patofiziologiją, atsiradus naujoms diagnostikos galimybėms, 2012 m. darbo grupė, remdamasi 11 tarptautinių kasos ligų asociacijų pastabomis, paskelbė atnaujintą Atlantos klasifikaciją [34]. Ja šiuo metu remiamasi klasifikuojant, diagnozuojant ir gydant ūminį pankreatitą.

Ūminio pankreatito diagnozei patvirtinti būtini du iš trijų išvardytų kriterijų [35–37]:

1. pilvo skausmas;
2. serumo lipazės (ir / ar amilazės) aktyvumas bent tris kartus didesnis nei viršutinė normos riba;
3. ūminiam pankreatitui būdingi požymiai matomi KT, pilvo UG ar MBR tyrimuose.

Ūminiam pankreatitui būdingas staigus, nuolatinis, stiprus pilvo skausmas epigastriumo srityje, dažnai plintantis į nugarą. Pilvo skausmo pradžia nurodo ŪP ligos pradžią. Jei pilvo skausmas yra charakteringas ŪP, tačiau serumo amilazės ir / ar lipazės aktyvumas nėra tris kartus didesnis nei viršutinė šių fermentų normos riba, vaizdiniai tyrimai yra būtini diagnozei patvirtinti [38, 39]. Bet jei pilvo skausmas pasireiškia kartu su padidėjusiu serumo kasos fermentų aktyvumu, vaizdiniai tyrimai diagnozei patvirtinti nereikalingi. Vertinant kasos fermentų aktyvumą, pirmenybė teikiama kasos lipazei. Amilazės skilimo pusperiodis yra trumpesnis nei lipazės. Pastarosios padidėjimas serume matomas anksčiau ir išsilaiko ilgiau ŪP metu. Be to, kasa yra vienintelis lipazės šaltinis kraujyje, todėl jautrumas, specifiškumas ir bendras diagnostinis tikslumas serumo lipazės yra didesni lyginant su amilaze [8, 40, 41]. Serumo lipazės koncentracijos nustatymas itin vertingas pacientams, kurie į lignonę kreipiasi vėliau, be to, lipazė yra jautresnė diagnozuojant alkoholinės kilmės ūminį pankreatitą [40]. Rekomenduojama tikslią ŪP diagnozę nustatyti per pirmas 48 valandas nuo tada, kai patenkama į lignonę [8, 42], o per pirmas dvi paras būtų nustatytas ir ligos sunkumas bei tolimesnė prognozė.

Remiantis atnaujinta Atlantos klasifikacija, ūminis pankreatitas, atsižvelgiant į tai, ar yra vietinių ir sisteminių komplikacijų bei kokia jų trukmė, klasifikuojamas į lengvą, vidutinį sunkų ir sunkų (2 lentelė) [34]. ŪP sunkumui, tai yra organų nepakankamumui, nustatyti būtina įvertinti tris organų sistemas: kvėpavimo, kardiovaskulinę ir šlapimo išskyrimo bei išsivysčiusio organų nepakankamumo trukmę, vietines ir sistemines komplikacijas [34]. Organų nepakankamumą, Atlantos klasifikacijos duomenimis, rekomenduojama vertinti modifikuota Marshall balų sistema, kuri yra paprasta, universaliai pritaikoma ir naudinga nustatant ligos sunkumą lengvai ir objektyviai (3 lentelė) [8]. Organų nepakankamumas patvirtinamas esant dviejų ar didesnei balų sumai [43]. Ligos sunkumas taip pat vertinamas naudojant Baltazaro skalę, kuri remiasi kontrastinės pilvo KT, atliktos praėjus 48–72 valandoms po pirmų simptomų pasireiškimo, radiniais [34, 44]. Šis tyrimas leidžia įvertinti kasos nekrozės laipsnį [44, 45], tačiau atliekamas ne iš karto – tik po pirmų parų pradeda formotis nekrozės, pagal kurias ir vertinamas ligos sunkumas [35, 46].

2 lentelė. Ūminio pankreatito sunkumo klasifikacija

Lengvas ŪP	Nėra organų nepakankamumo
	Nėra vietinių ar sisteminių komplikacijų
Vidutinis sunkus ŪP	Organų nepakankamumas, trunkantis trumpiau nei 48 valandas ir / ar vietinės ar sisteminės komplikacijos nesant nuolatinio organų nepakankamumo
Sunkus ŪP	Nuolatinis organų nepakankamumas (trunkantis ilgiau nei 48 valandas): <ul style="list-style-type: none"> • vieno organo (inkstų, kvėpavimo ar kardiovaskulinės sistemos) nepakankamumas • daugybinis organų nepakankamumas

Kliniškai skiriami intersticinis edeminis ūminis pankreatitas ir nekrotizuojantis pankreatitas. Pirmojo metu vyrauja difuzinis kasos audinio padidėjimas dėl uždegiminės edemos [47]. 80 proc. ŪP atvejų yra lengvi, nustatomi tik intersticiniai kasos pokyčiai be jokių vietinių ar sisteminių komplikacijų [49]. Tik apie 5–10 proc. pacientų išsivysto kasos parenchimos ir / ar aplinkinių kasos audinių nekrozė, kuri gali likti sterili ar tapti

infekuota [34]. Daugelio autorių duomenimis, kasos audinio nekrozė susijusi su padidėjusiu mirtingumu ir medicininių intervencijų poreikiu, o sunkaus ŪP mirtingumas siekia net 30 proc. [47, 49–54]. Didžiojoje Britanijoje atliktų tyrimų duomenimis, ilgiau nei 48 valandas trunkantis organų nepakankamumas buvo susijęs su didesniu nei 50 proc. pacientų mirtingumu, lyginant su 0 proc., kai nepakankamumas truko trumpiau nei 48 valandas [55, 56]. Sunkus kasos uždegimas pailgina hospitalizacijos laiką, 15–20 proc. padidina mirties riziką. Savaitę trunkantis organų funkcijos nepakankamumas mirtingumą padidina 33 proc. [57].

3 lentelė. Modifikuota Marshall balų sistema organų funkcijos nepakankamumui vertinti

Organų sistema	Balas				
	0	1	2	3	4
Kvėpavimo (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	301–400	201–300	101–200	≤101
Šlapimo išskyrimo:					
• Serumo kreatininas, μmol/l	≤134	134–169	170–310	311–439	>439
• Serumo kreatininas, mg/dl	<1,4	1,4–1,8	1,9–3,6	3,6–4,9	>4,9
Kardiovaskulinė (sistolinis AKS, mmHg)	>90	<90 atsako į skysčių infuziją	<90 nėra efekto į skysčių infuziją	<90 pH<7,3	<90 pH<7,2

Taip pat gali būti skiriamos dvi viena su kita susiliejančios ŪP fazės: ankstyvoji ir vėlyvoji [58, 59]: pirmoji dažniausiai trunka pirmąją savaitę, o vėliau, priklausomai nuo ligos eigos, gali pereiti į antrąją, kuri trunka savaites ar net mėnesius. Ankstyvąją ligos fazę nulemia sisteminiai pokyčiai, atsirandantys dėl paciento atsako į vietinį kasos pažeidimą. Kasos uždegimas aktyvuoja citokinų kaskadas, pasireiškia sisteminis uždegiminio atsako sindromas [55, 56]. Ligos sunkumą ankstyvosios fazės metu nulemia organų

nepakankamumas ir jo trukmė. Jei organų funkcijos nepakankamumas trunka trumpiau nei 48 valandas, jis apibrėžiamas kaip „praeinantis organų funkcijos nepakankamumas“, jei ilgiau – kaip „pastovus organų funkcijos nepakankamumas“ [55, 60, 61]. Vėlyvosios ligos fazės metu sisteminio uždegiminio atsako sindromas tęsiasi, formuojasi vietinės ar sisteminės komplikacijos. Vėlyvoji fazė pasireiškia tik tiems pacientams, kuriems diagnozuojamas vidutiniškai sunkus ar sunkus ŪP.

Ūminio pankreatito metu uždegiminis procesas apima ne tik kasą, bet ir aplinkinius audinius bei šalia esančias kraujagysles [62]. Todėl pagrindinės ūminio pankreatito komplikacijos yra vartų venos sistemos trombozė, pakraujavimas į kasos pseudocistą, varikozinių venų ar pseudoaneurizmų formavimasis, pseudoaneurizmos plyšimas. Remiantis Durfell ir kolegų (2000) bei Harris ir kolegų (2013) tyrimų rezultatais, kasos uždegimo ir kraujagyslių komplikacijų derinys yra labai pavojingas ir dažnai letalus [51, 62].

2.3. LĒTINIO PANKREATITO AKTUALUMAS IR DIAGNOSTIKA

Lėtinis pankreatitas – tai lėtinis, progresuojantis kasos uždegimas, kai besiformuojanti kasos parenchimos fibrozė negrįžtamai pakeičia kasos audinį, sunaikina egzokrininę ir endokrininę kasos funkcijas [62–66], ryškiai blogėja su liga susijusi gyvenimo kokybė [67]. LP pirmąkart aprašytas 1788 m. sero Thomo Cawley'io, tačiau net ir praėjus keliems šimtmečiams šiuolaikinis gydymas negali sustabdyti ar sulėtinti ligos progreso, tik užtikrinti laikiną skausmo malšinimą ar koreguoti komplikacijas [68–70]. Klinikiniai simptomai apima pilvo skausmą, steatorėją, diabetą, įvairias ūmines ir lėtines komplikacijas [69, 71, 72], daliai ligonių pažengusiose stadijose išsivysto kasos adenokarcinoma.

Sergamumas LP, įvairių autorių duomenimis, varijuoja nuo 4,4 iki 11,9 atvejo 100 000 gyventojų per metus [73–80]. Bendras sergamumas LP siekia net 36,9–41,8 atvejo 100 000 gyventojų [75, 76, 81–83] ir yra 1,5–5 kartus didesnis tarp vyrų [6, 84, 85]. Keli tyrimai rodo, kad paplitimas tarp moterų taip pat gali būti didesnis, nei buvo manyta anksčiau [6, 7, 77, 86]. Galbūt dėl to, kad vieni dažniausių rizikos veiksnių anamnezėje – piktnaudžiavimas alkoholiu ir rūkymas. Kai kurių autorių nuomone, LP paplitimas gali būti kur kas didesnis ir siekti net 120–143 atvejus 100 000 gyventojų atsižvelgint į ilgo išgyvenamumo veiksnį, kuris yra 15–20 metų sergant LP [6, 77, 84, 85, 87]. Lėtinio pankreatito paplitimo dažnis susijęs ir su amžiumi – ši liga dažniau diagnozuojama 51–58 metų asmenims [82, 88–90]. Vakarų šalyse

44–70 proc. visų ligos atvejų susiję su alkoholio vartojimu, panašūs rezultatai aprašyti ir kai kuriose Rytų šalyse [6, 7, 89, 91–93]. Tarp alkoholi dažnai vartojančių asmenų lėtinis pankreatitas yra 3–6 kartus dažnesnis nei tarp negeriančių [94]. Nors rūkymas nėra taip tiesiogiai susijęs su LP išsivystymu kaip alkoholis, nustatyta, kad tai yra nuo dozės priklausantis ligos rizikos kofaktorius [95, 96]. Rūkaliams rizika išsivystyti LP yra tris kartus didesnė nei nerūkantiems [97], o išsivysčius ligai, ankstyvas metimas rūkyti sumažina LP komplikacijų tikimybę [97, 98].

Remiantis etiologiniais LP sukeliančiais veiksniais, pasiūlyta TIGAR-O etiologinių faktorių klasifikacinė sistema (4 lentelė) [99]. Remiantis ja, LP progresavimas yra individualiai nulemtas vieno ar kelių rizikos veiksnių sąveikos. Tą patį teigė ir MANNHEIM etiologinė klasifikacija – pastebėta, kad keli veiksniai lemia šios ligos vystymąsi [100].

Aprašytos penkios LP patogenezės hipotezės:

- Nekrozės ir fibrozės hipotezė: kartojantis ūminam pankreatitui, nekrozės vietos palaipsiniui pakeičiamos fibroziniu audiniu [101–103].
- „Apsauginio ūminio pankreatito įvykio“ hipotezė: pirmasis ūminio pankreatito epizodas sukelia uždegiminių ląstelių infiltraciją, o nuolatinis pažeidimas – šių ląstelių indukuotą fibrozę [104, 105].
- Tiesioginio metabolinio-toksinio poveikio hipotezė [6, 106].
- Oksidacinio streso hipotezė: laisvieji radikalai sukelia oksidacinį stresą, kuris skatina lizosomų ir zimogenų (profermentų) granulių susiliejimą, proteazių aktyvaciją, acinarinių ląstelių nekrozę, uždegimą ir fibrozę [6, 107].

4 lentelė. Etiologinė lėtinio pankreatito klasifikacija, TIGAR-O

T	Toksinis metabolinis LP
I	Idiopatinis LP
G	Genetinis LP
A	Autoimuninis LP
R	Pasikartojantis (recurrent) ar su sunkiu ŪP susijęs LP
O	Obstrukcinis LP

Tipiniai makroskopiniai kasos pokyčiai yra jos sumažėjimas, lataku išsiplėtimas, skiltinio rašto praradimas fibrozės vietoje, akmenų formavimasis latakuose. Mikroskopiškai būdingas acinarinio audinio

netekimas (atrofija) ir fibrozė. LP gali būti diagnozuotas vien histologiškai stebint kasos audinio atrofiją ir fibrozę be jokių kitų pokyčių (kasos salelės išlieka funkcionuojančios iki gan vėlyvos ligos stadijos, tik mažėja tarpai tarp jų fibroziniam audiniui pakeičiant kasos parenchimą) [108].

LP reikėtų traukti į diferencinę diagnostiką, jei pacientas skundžiasi tipiniais simptomais: skausmu epigastriumo srityje, iradijuojančiu į nugarą, steatoreja, svorio kritimu ar anamnezėje yra pasikartojantys ūminio pankreatito epizodai. Vis dėlto užtrunka vidutiniškai 30–81 mėnuo, kol nustatoma tiksli LP diagnozė, o dažniausiai tik pasireiškus ligos komplikacijoms: pseudocistoms, geltais, aukšto nepraeinamumo klinikai [6, 109, 110].

Diagnozės nerekomenduojama patvirtinti, kol nėra neabejotinų LP požymių, o ligos pradžioje tai yra gana keblu. Tiek UG, tiek KT tyrimai, dažniausiai naudojami klinikinėje praktikoje, nėra gana informatyvūs, o pirmieji radiologiniai pokyčiai gali būti būdingi susijusiems su amžiumi kasos pokyčiams [111–113]. Klasikiniai radiniai UG tyrimo metu yra kasos kalcifikatai, nustatomi 40 proc. pacientų, tačiau būdingi pažengusiam ir sunkiam lėtiniam pankreatitui [114, 115], vėlyvose stadijose matomas kasos dydžio pakitimas, echogeniškumo pakitimas, lataukų išsiplėtimas ir netaisyklingumas, tulžies latako išsiplėtimas [97, 116, 117]. UG tyrimas itin naudingas norint vizualizuoti tokias komplikacijas kaip kasos pseudocista ir blužnies venos trombozė. KT laikomas pirmo pasirinkimo vaizdiniu tyrimu diagnozuojant LP [113, 118, 119]. Detaliam įvertinamam kasos audinys, jos lataukų išsiplėtimas, kalcifikatai, parenchimos atrofija. Nors histologinė diagnozė yra gana tiksli, ji atliekama retai. Diagnostikai gali būti naudojamas neinvazinis metodas – kasos elastazės išmatose testas, tačiau kaip ir kiti neinvaziniai tyrimo metodai nėra pakankamai jautrus siekiant diagnozuoti lengvą ar vidutinį kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumą [6]. Ankstyviausi morfologiniai pokyčiai matomi MBR, ypač magnetinio rezonanso cholangiopankreatografijos (MRCP) ar endoskopinės retrogradinės cholangiopankreatografijos (ERCP) metu [120, 121]. Amerikos kasos asociacijos (*American Pancreatic Association*) nustatyti diagnostiniai kriterijai (besiremiantys vaizdiniais tyrimais) išskiria neabejotiną, tikėtiną ir abejotiną LP. Esant abejotinai LP diagnozei, pacientus rekomenduojama stebėti iki tol, kol bus pakankamai neabejotino LP diagnostinių duomenų [108].

2011 m. Amerikos kasos asociacija surengė pirmąją konferenciją, kurios tikslas buvo nustatyti praktinį lėtinio pankreatito diagnostikos, gydymo ir komplikacijų sprendimo algoritmą [108]. Jų rekomendacijomis, nustačius

LP, reikėtų detalizuoti ligos diagnozę pagal etiologiją (TIGAR-O klasifikacija), fiziologinę būklę (5 lentelė) ir morfologiją (MANNHEIM klasifikacija) (6 lentelė).

5 lentelė. Fiziologinės lėtinio pankreatito būklės klasifikacija

-
- A** Normali sekrecinė, egzokrininė ir endokrininė kasos funkcijos
 - B** Sutrikusi sekrecinė funkcija – neigiamas sekretino stimuliacijos testas
 - C** Egzokrininės funkcijos nepakankamumas – steatorėja, žemas serumo tripsino kiekis, pakitusi išmatų elastazė
 - D** Endokrininės funkcijos nepakankamumas, sutrikęs gliukozės tolerancijos testas, gliukuoto hemoglobino koncentracija
 - E** C ir D kartu
 - X** Nežinoma
-

6 lentelė. Morfologinė MANNHEIM lėtinio pankreatito klasifikacija

	Abejotinas LP (I)	Lengvas LP (II)	Vidutinio sunkumo LP (III)	Išreikštas LP (IV)
UG tyrimas		Kaip KT		
KT/ MBR	Bent vienas: padidėjęs BTL (2–4mm); neryškus liaukos padidėjimas, heterogeniška parenchima, mažos cistos (<10 mm), netaisyklingi latakai, židininis pankreatitas, padidėjęs pagrindinio latako sienos echogeniškumas, nelygus galvos / kūno kontūras	≥2 požymiai: padidėjęs BTL (2–4 mm), liaukos padidėjimas, heterogeniška parenchima, mažos cistos (<10 mm), netaisyklingi latakai, židininis ūminis pankreatitas, padidėjęs pagrindinio latako sienos echogenišku-mas, nelygus galvos / kūno kontūras	Kaip II	II ir papildomai bent vienas: didelės cistos (>10 mm), liaukos padidėjimas, latakų prisipildymo defektas / akmenys, latako obstrukcija, susiaurėjimas ar ryškus netaisyklin-gumas
MRCP/ ERCP	<3 neįprasti šoninių šakų pokyčiai	≥3 neįprasti šoninių šakų pokyčiai	Pakitęs pagrindinis latakas, >3 pakitusios šoninės šakos	III ir bent vienas papildomas: obstrukcija, prisipildymo defektas, ryškus netaisyklingumas / pagrindinio latako išsiplėtimas

2.4. VARTŲ VENOS KRAUJOTAKOS SUTRIKIMAI

Dauguma kepenų kraujotakos sutrikimų (7 lentelė), išskyrus vartų venos trombozę (VVT), pacientams, kuriems diagnozuota kepenų cirozė, yra labai reti. Vis dėlto net duomenys apie vartų venos trombozę dažniausiai gauti prospektyvinių kohortinių ar retrospektyvinių tyrimų metu, o ne remiantis randomizuotais klinikiniais tyrimais.

7 lentelė. Kepenų kraujotakos sutrikimai

Vartų venos trombozė

Kepenų arterijos ligos (aneurizma, trombozė)

Sinusoidų obstrukcijos sindromas

Spidulinio gydymo sąlygotos kepenų ligos

Bud-Chiari sindromas

Įgimti kraujagyslių sutrikimai

Vartų venos trombozė – tai visiškas ar dalinis vartų venos spindžio užakimas susiformavus trombui venos spindyje. Amerikos kepenų ligų tyrimų asociacija ūminę vartų venos trombozę apibrėžia kaip staigų tromboformavimąsi vartų venos spindyje, o lėtinę – kai užakusi vartų venos dalis pakeičiama hepatopetalinių kolateralinių kraujagyslių tinklu, aplenkiančiu trombuotą vartų venos vietą [122]. Skiriamos kelios VVT klasifikacijos, remiantis trombozės vieta, dydžiu ir susiformavimo trukme (8 lentelė).

8 lentelė. Anatominė - funkcinė vartų venos trombozės klasifikacija [130].

Vartų venos trombozės vieta

- a. tipas – tik vartų venos kamienas
 - b. tipas – trombas tik vienoje vartų venos šakoje
 - 3 tipas – trombas vartų venos kamiene ir jo šakose
-

Vartų venos okliuzijos laipsnis

Okliuzinis trombas – vartų venos spindyje nėra jokios kraujo tėkmės

Neokliuzinis: vartų venos spindyje matoma likusi kraujo tėkmė

Trukmė

Ūminė / neseniai išsivysčiusi – pirmą kartą nustatyta, matomas hiperdensinis trombas, nėra jokios ar minimali kolateralinė kraujotaka, išplėsta vartų vena okliuzijos vietoje

- Asimptominė
- Simptominė

Lėtinė – nėra hiperdensinio trombo, anksčiau diagnozuota vartų venos trombozė, vartų venos kavernoma

- Asimptominė
 - Simptominė
-

VVT dažnis gan įvairus: Švedijoje atliktas tyrimas parodė, kad nepiktybinė vartų venos obstrukcija autopsijos metu bendroje populiacijoje rasta 1 proc. lavonų [123]. Išsivysčiusiose šalyse sergamumas VVT gali būti iki 30 proc. portinės hipertenzijos priežasčių [124]. Literatūros duomenimis, kepenų cirozės (KC) atveju VVT dažnis siekia nuo 0,6 proc. iki 26 proc. [11, 125, 126]. Francoz duomenimis, suminis sergamumas naujais vartų venos trombozės atvejais sergantiems KC po 1 ir 5 metų buvo 4,6 proc. ir 10,7 proc. [122]. Muruyama ir kolegų duomenimis, kumuliacinė vartų venos trombozės tikimybė KC atveju yra 12,8, 20 ir 38,7 proc. po 1, 5 ir 8 metų. 47,6 proc. pacientų natūrali ligos eiga buvo būklės pagerėjimas arba savaiminė ligos regresija ir stabili ligos eiga 45,2 proc. atvejų [127]. Duomenys apie VVT savaiminę regresiją ar neprogresavimą skiriasi priklausomai nuo tyrimo ir varijuoja nuo 33 proc. iki 75 proc. [126, 128]. Gayowski ir bendraautorių duomenimis, kumuliacinė VVT rizika buvo 4,6 proc. po 1 metų, 8,25 proc. po 3 ir 10,7 proc. po 5 metų [129].

VVT lemia vietinių (9 lentelė) ir sisteminių rizikos veiksnių sąveika. Maždaug trečdaliu atvejų gali būti diagnozuotas vietinis, apie 70 proc. – sisteminis etiologinis rizikos veiksnys [131–133], tačiau vietiniai veiksniai dažniau susiję su ūmine trombozės stadija nei vėlesne, lėtine [131]. Kepenų cirozė ir piktybinis bet kurio pilvo organo navikas yra pagrindinės lokalsios VVT priežastys [132, 134]. Kur kas rečiau VVT siejamas su uždegiminiu vidaus organų procesu [131, 135].

9 lentelė. Vietiniai vartų venos trombozės rizikos veiksniai

Pilvo organų piktybinis darinys
Židininiai uždegiminiai pažeidimai
Divertikulitas
Apendicitas
Pankreatitas
Dvylikapirštės žarnos opa
Cholecistitas
TB limfadenitas
Krono liga
Opinis olitas
CMV hepatitas
Vartų veninės sistemos pažeidimas
Splenektomija
Kolektomija
Gastrektomija
Cholecistektomija
Kepenų transplantacija
Pilvo trauma
Operacinis portosisteminis šuntavimas
Transjugulinis intrahepatinis portosisteminis šuntas
Kepenų transplantacija
Kepenų cirozė

Ūminės VVT metu trombas formuojasi staiga, sukeldamas dalinę ar visišką venos spindžio obstrukciją. Dažniausiai būdingas karščiavimas (53 proc.), pilvo skausmas (91 proc.), ascitas (38 proc.), splenomegalija (37 proc.) [136]. Jei įtraukiama ir viršutinė pasaito vena, galima žarnų išemija, žarnų infarktas ir nepraeinaumas, dažnai net mirtis. Lėtinės VVT metu pasireiškia portinės hipertenzijos komplikacijos – varikozinis kraujavimas, splenomegalija, anemija, trombocitopenija. Būdingiausias radiologinis lėtinės VVT požymis – portinė kavernoma. Tyrimų duomenimis, kolateralės pradeda formuotis 6–20 trombozės dieną, o kavernoma – ne anksčiau nei 3 savaitės nuo trombozės pradžios [44, 137–139].

VVT patofiziologija jau kuris laikas grindžiama *Virchow* triada, kuriai būdinga (a) sulėtėjusi kraujo tėkmė, (b) hiperkoaguliacinė būklė ir (c) kraujagyslės endotelio pažeidimas.

Hiperkoaguliacinės būklės (10 lentelė) iš esmės yra sisteminės VVT priežastys, vienodai būdingos ir lėtinei, ir ūminei vartų venos trombozei.

Maždaug 60 proc. VVT pacientų diagnozuojama trombofilinė būseną, 30–40 proc. jų papildomai randamas ir vietinis predisponuojantis ligą faktorius [132, 133, 140–143]. Kartais VVT atsiradimą lemia kelių protrombotinių būklių sąveika [144–146]. Dažniausi – mieloproliferaciniai sutrikimai, nustatomi 30,5 proc. pacientų; ir Janus kinazės 2 (JAK2) V617F geno mutacija aptinkama 17–35 proc. pacientų, kuriems diagnozuota VVT [147, 148]. Nėgana to, vartų venos trombozė 22–48 proc. pacientų, turinčių mieloproliferacinį sutrikimą, yra pirmasis šio sutrikimo kliniškas pasireiškimas [149], o kai kurių autorių duomenimis, net 70 proc. pacientų mieloproliferacinis sutrikimas pirmiausia pasireiškė vartų venos tromboze [150].

Kraujagyslių endotelio pažeidimas galimas atsiradus vietiniam VVT rizikos veiksniai, kai įvairių uždegiminių pilvo organų ligų metu aktyvuojami protrombotiniai endotelio faktoriai. Bombeli ir bendraautorių duomenimis, vietinis faktorius buvo pagrindinis etiologinis faktorius ūminės VVT metu net 21 proc. pacientų, o ūminis pankreatitas buvo dažniausia vietinė VVT priežastis (rečiau cholecistitas ar cholangitas, kepenų pūlinys) [136]. Matsumoto teigimu, savaime praeinanti vartų venos trombozė galima 23 proc. ūminiu pankreatitu sergančių pacientų ir net 57 proc. atvejų, kai ŪP komplikuojasi kasos audinio nekroze [151]. Kraujagyslių endotelio pažeidimas galimas po pilvo organų operacijų ar po kepenų transplantacijos neatitikus vartų venos skermeniu tarp donoro ir recipiento [152, 153].

10 lentelė. Prokoaguliacinės būklės, turinčios įtakos VVT atsiradimui

Paveldimi protrombotiniai sutrikimai
Faktoriaus V Leiden mutacija
Faktoriaus II geno mutacija
Proteino C trūkumas
S baltymo trūkumas
Antitrombino III trūkumas
Įgyti trombofiliniai sutrikimai
Pirminiai mieloproliferaciniai sutrikimai
Paroksizminė naktinė hemoglobinurija
Antifosfolipidinis sindromas
Hiperhomocisteinemija
Padidėjęs VIII faktoriaus kiekis
Trombiną aktyvuojančio fibrinolizės inhibitoriaus genas

Sulėtėjusi kraujo tėkmė galima dėl tiesioginės hepatoceliulinės karcinomos ar cholangiokarcinomos invazijos į veną, kai sukeliama piktybinė vartų venos obstrukcija (VVT metu piktybinis procesas randamas 22–24 proc. atvejų) [149]. Galimas kraujagyslės spaudimas iš išorės navikine mase, limfmazgiais (TB, limfoma), tuomet lėtėja kraujo tėkmė, vystosi stazė, formuojasi vartų venos trombozė. KC metu VVT taip pat nereta komplikacija. Nors sergant vyrauja hiperkoaguliacinė būklė (padidėjęs VIII faktoriaus kiekis, sumažėjęs albumino kiekis), kepenų parenchimos architektūriniai pokyčiai, sutrikęs kraujagyslių reaktivumas taip pat lemia padidėjusį intrahepatinį rezistentiškumą, sulėtėjusią kraujotaką. Kraujotakos greitis >10 cm/s didžiausioje kolateraleje ir >400 ml/min. kraujo tūris buvo susiję su didesne VVT išsivystymo rizika esant virusinei KC [154].

Atliktos klinikinės studijos parodė, kad spontantinės rekanalizacijos tikimybė VVT atveju yra labai reta ar beveik lygi nuliui [131, 143, 155]. Nors kai kurie autoriai rekomenduoja anksti skirti antikoaguliantus [146, 155, 156], duomenų kol kas vis dar yra per mažai. Trečdalis ūminės vartų venos trombozės atvejų rekanalizuojasi per 6 mėnesius, jeigu buvo taikytas gydymas antikoaguliantais, tačiau didesnė dalis taip ir lieka be žymesnės teigiamos dinamikos [136, 157, 158]. Vis dėlto manoma, kad antikoaguliantų skyrimas stabdo ligos progresavimą, vadinasi, išvengiama pavojingiausios – viršutinės pasaito venos trombozės. Lėtinės vartų venos trombozės atveju rekanalizacija yra labai reta ir antikoaguliantų skirti neveiksminga [136, 157].

2.5. PANKREATITAS IR TROMBOZĖ

Krešėjimo sistema ir uždegiminis procesas yra glaudžiai vienas su kitu susiję teigiamu grįžtamuoju ryšiu. Uždegiminio proceso vystymasis aktyvuoja krešėjimo sistemą. Uždegimo metu besivystantis audinių pažeidimas, hipoperfuzija, hemodiliucija, hipotermija ir acidozė lemia ūmią potrauminę koagulopatiją: aktyvuojama koaguliacinė sistema, mažėja antikoaguliantų aktyvumas, sutrinka fibrinolizė, dėl ko vystosi (mikrovaskulinė) trombozė [159].

Kasos uždegimas nėra dažna vartų veninės sistemos trombozių priežastis. Iš 832 Mayo klinikoje gydytų pacientų, kuriems diagnozuota VVT, tik 13 proc. atvejų buvo susiję su pankreatitu [50, 160]. Kai kurių autorių duomenimis, blužnies venos trombozė pasitaiko 1,8–22,6 proc. pacientų, sergančių pankreatitu [44, 161], vartų venos – 10–37 proc. [162]. Agarval ir

bendra autorių duomenimis, blužnies venos trombozė nustatoma 20–40 proc. pacientų, sergančių lėtiniu pankreatitu [163]. Butler ir kolegų atliktoje sisteminėje literatūros apžvalgoje bendras pankreatito sąlygotos blužnies venos trombozės paplitimas ŪP grupėje buvo 23 proc., LP – 12 proc. [161, 164]. Xu atliktos metanalizės duomenimis, bendras su kasos uždegimu susijusios blužnies venos trombozės paplitimas siekia 13,6 proc., vartų venos trombozės – 6,2 proc., viršutinės pasaito venos trombozės – 11,2 proc. [165]. Apskritai trombozinės komplikacijos būdingesnės alkoholio sukeltam, nekrotizuojančiam ir lėtiniam [166, 167] bei sunkesnės eigos pankreatitui [168, 169].

Ankstyvojoje ūminio pankreatito stadijoje mikrovaskuliniai sutrikimai labai svarbūs, ypač sunkaus ūminio pankreatito metu, kuomet gan anksti sutrinka kasos kraujotaka. Esant lengvam ŪP kasos audinio kapiliarinė kraujotaka padidėja, tuo tarpu sunkaus ŪP metu gana anksti lėtėja kraujotaka kapiliaruose, maždaug 40 proc. kasos kapiliarų kraujotaka apskritai sustoja [170]. Mokslinių tyrimų duomenimis, kasos išemija svarbi ŪP eigai ir progresavimui į ūminį nekrotizuojantį ŪP. Mikrocirkuliacijos sutrikimai lemia prastesnę kasos audinio oksigenaciją, jo pažaidą, o mikrocirkuliacijos sutrikimo sunkumas tiesiogiai susijęs su mirtingumu [171]. Mikrocirkuliacijos sutrikimai ankstyvose sunkaus ŪP stadijose neapsiriboja tik kasa, gerai aprašyti mikrocirkuliacijos sutrikimai ir kituose organuose – storioje ir plonojoje žarnose, kepenyse, plaučiuose, inkstuose, širdyje ir smegenyse [159]. Krešėjimo sutrikimo laipsnis ŪP metu priklauso nuo uždegimo sunkumo. Esant lengvam ŪP, trombozė gali apsiriboti tik kasos kraujagyslėmis; esant sunkiam sisteminiam uždegimui galimas net diseminuotos intravaskulinės koagulopatijos išsivystymas [172, 173].

Maždaug ketvirtadaliui pacientų ūminis pankreatitas komplikuojasi kraujagysline patologija, o venų trombozė yra viena dažniausių pankreatito komplikacijų, susijusių su venine sistema. Literatūros duomenimis, ryškios kraujagyslinės komplikacijos nustatomos 1,2–14 proc. pacientų, nors dažnis didesnis sergant lėtiniu (7–10 proc.) nei ūminiu (1–6 proc.) pankreatitu. Vartų venos ir viršutinės pasaito venos trombozė yra kur kas retesnės nei blužnies venos trombozė ūminio pankreatito metu, tačiau jos galimos [174]. Nors VVT dažniausiai susijusi su protrombotinėmis ar hiperkoaguliacinėmis būklėmis, esant ūminiam pankreatitui, tiesioginis uždegiminis procesas taip pat tampa labai svarbus [175]. Venos trombozės patogenezė, sergant ūminiu pankreatitu, yra neaiški. Manoma, kad VVT gali lemti kraujagyslės sienelės intimos pažeidimas esant intensyviai uždegimui ar toksinis alkoholio poveikis. Įtakos gali turėti užsitęsęs vietinis uždegiminis procesas: šalia

kasos esančias kraujagysles pradeda veikti proteolitiniai fermentai, susilpnėja kraujagyslių sienelės ir formuojasi kraujotakos stazė [50, 176, 177]. ŪP metu taip pat staiga padaugėja prokoaguliacinių uždegiminių mediatorių, vystosi kraujagyslių spazmas, aplinkinių uždegiminių kasos audinių spaudimas sukelia stazę venose [166]. ŪP, išsivysčius kraujagyslinėms komplikacijomis, yra pavojingas ir galimai mirtinas, o tokių pacientų išgyvenamumas priklauso nuo ankstyvos ligos diagnostikos [178].

Sergant LP veninės (vartų, blužnies ar viršutinės pasaito venos) trombozės išsivystymą lemia keletas veiksnių – vietiniai protrombotiniai, kraujagyslių endotelio pažeidimas dėl kartotinio ūminio uždegimo, venos spaudimas pseudocista, santykinai sumažėjusi kraujo tėkmė, vėliau ir fibroziniai kasos pakitimai [163, 179]. Nustatyta, kad trombozė išsivysto praėjus vidutiniškai 5 metams (0–19 metų) nuo lėtinio pankreatito diagnozės [162].

2.6. ULTRAGARSINIS TYRIMAS: VEIKIMO PRINCIPAS IR PRITAIKYMO GALIMYBĖS

Ultragarsinis tyrimas (UG) yra pirmo pasirinkimo vaizdinis tyrimas vertinant pilvo organų anatomiją ir kraujotaką. Dažniausiai diagnostikai naudojamos 1–30 MHz garso bangos, o UG vaizdas priklauso nuo kompiuterinės atspindėtų garso bangų analizės. Rekomenduojama naudoti skirtingo dažnio ultragarso bangas vertinant skirtingus organus [180]:

- 3–5 MHz pilvo organams;
- 5–10 MHz – mažoms ir paviršinėms dalims;
- 10–30 MHz – odai ar akims.

UG tyrimo veikimo principas. Garso bangos pobūdis priklauso nuo terpės, kurioje ji sklinda: skystyje ar dujose ultragarso bangos sklinda kaip išilginės bangos – terpės dalelės juda išilgai garso sklidimo kryptčiai suspausdamos ir praretindamos terpę; tankioje terpėje (kaulas) ultragarso bangos gali keliauti ir išilgai, ir skersai. Garso dažnis priklauso nuo terpės tankumo ir suspaudžiamumo. Minkštuosiuose audiniuose, kaip ir vandenyje, ultragarso bangos sklinda išilgai, o jų dažnio vidurkis yra apie 1540 m/s (riebaluose 1470 m/s; raumenyse 1570 m/s). Bangos dažnis tankiuose audiniuose (kauluose 3600 m/s ar kremzlėje) yra kur kas didesnis, tačiau kaip tik aukšto dažnio bangos stipriau sugeriamos audinyje (prarandamas signalo stiprumas) taip prarandant praeinamumo audinyje gylį, taigi gali būti sukuriamas klaidingas vaizdo efektas (artefaktai). Garso bangos ilgis lemia

ir vaizdo kokybę: kuo didesnis bangos dažnis, tuo trumpesnis bangos ilgis ir geresnė vaizdo raiška.

Atspindėjimas, išbarstymas, difrakcija ir refrakcija taip pat apibūdina sąveiką tarp ultragarso bangos ir terpės, kurioje ji sklinda. Kartu su sugėrimu (absorbicija) šie fenomenai lemia ultragarso bangos susilpnėjimą sklindant terpe. Bendras susilpnėjimas terpėje apibūdinamas atstumu iki terpės, kurioje garso bangos intensyvumas sumažėja 50 proc. lyginant su pradiniu lygiu. Minkštuosiuose audiniuose ultragarso bangos silpnėjimas dėl absorbcijos yra maždaug 0,5 dB audinio centimetrui. Taigi bangos intensyvumo silpnėjimas riboja tyrimo gylį tam tikro dažnio bangoms, o šis atstumas vadinamas „skvarbos gyliu“.

UG tyrimas su Doplerio režimu. Doplerio efektas, pirmąkart aprašytas austrų matematiko Christiano Dopplerio (1803–1853) 1842 m., turėjo įtakos daugeliui modernaus mokslo ir technikos sričių, tarp jų ir medicinai, ir padėjo pagrindus moderniosios echoskopijos raidai [181]. Šį mokslininką išgarsino aštuonių puslapių straipsnis „Virš dvigubų žvaigždžių spalvotos šviesos ir kitų dangaus kūnų“ (*Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels*), kuriame Ch. Doppleris aprašė principą, teigiantį, kad garso bangos dažnis (bangos ilgis) keičiasi esant santykiniam judesiui tarp bangos šaltinio ir stacionaraus tyrėjo [182–184]. Dopplerio hipotezė buvo patvirtinta 1845 m. mokslininko Buyso Ballot, o vėliau mokslininko Armand'o Hippolyte'o Louiso Fizeau pritaikyta ir šviesai. Juntamas bangos dažnis yra didesnis (lyginant su tikroju skleidžiamu bangos dažniu), kai garso šaltinis juda link tyrėjo, ir mažesnis, jei garso šaltinis tolsta. Šis garso dažnio pokytis ir vadinamas Doplerio efektu arba Doplerio poslinkiu ir yra tinkamas visoms bangoms (gama, ultravioletinėms, rentgeno, šviesos, mikrobangoms, radijo bangoms ir garsui) [182]. Doplerio efektas (Δf) priklauso nuo skleidžiamos bangos dažnio (f), objekto greičio (V) ir kampo tarp tyrėjo ir šaltinio judėjimo krypties (α): $\Delta f = f/c \times V \cos \alpha$ (c – tai garso bangos greitis terpėje, kurioje ji sklinda) [185].

Medicinoje Doplerio efektas naudojamas kraujo tėkmei analizuoti. 1957 m. japonų mokslininkai, vadovaujami Satomura'os, pasiūlė kraujo tėkmės greitį kraujagyslėse vertinti analizuojant skirtumą tarp pasiūstos ultragarso bangos ir grįžtančios, nuo judančių kraujo ląstelių atsispindėjusios ultragarso bangos dažnių [184, 186–188]. Doplerio dažnis panaudojamas kraujo tėkmės greičiui apskaičiuoti, nes yra žinomas tiek ultragarso bangos greitis, tiek išmatuojamas kampas tarp kraujagyslės ir ultragarso srovės krypties.

Šiuo atveju Doplerio poslinkis stebimas dukart: pirmą kartą, kai ultragarso srovė susiduria su judančio kraujo ląstelėmis, antrą, kai dalis garso atspindima šių judančių kraujo elementų. Kraujo tėkmės greitis (V) išskaičiuojamas iš Doplerio poslinkio naudojantis formule: $V = c \times \Delta f / 2f \times \cos\alpha$.

UG tyrimų rūšys. Visos žinomos ultragarsinio tyrimo technikos remiasi vienu – atspindėto garso (aido) principu. Atstumas tarp daviklio ir terpės, atspindinčios ar išbarstančios garso bangą, matuojamas laiku nuo garso bangos pulso paleidimo ir jo aido užfiksavimo. Papildomai vertinamas ir aido intensyvumas. Taikant Doplerio režimą, vertinamas Doplerio poslinkis lyginant aido ir skleidžiamos bangos dažnius [189]. Nuo to laiko, kai UG tyrimas pritaikytas medicinoje, jo techninės galimybės smarkiai pažengė į priekį. Skiriamos šios UG tyrimų rūšys:

- Amplitudės moduliacijos režimas (*A-mode*) – vienos dimensijos tyrimas, kai aidas (atspindėta garso banga) ekrane vaizduojamas išilgai laiko (atstumo) ašies kaip viršūnės, proporcingos kiekvieno signalo intensyvumui (amplitudei). Šiuolaikinėje medicinoje tai beveik nebenaudojamas UG režimas, nes pateikiama informacija yra labai skurdi, lyginant su vėliau išrastais UG tyrimo režimais.
- Standartinis ryškumo režimas (*brightness mode*) – *B-mode* – pateikia pilkos skalės vaizdą, kur aidai atsižvelgiant į jų intensyvumą (kiekvieno signalo amplitudę) yra vaizduojami kaip skirtingo ryškumo pilkos skalės taškeliai (tyrimo metu gauta informacija panaši į *A-mode* rezultatus, tiesiog duomenys pateikiami kita išraiška).
- Judesio laike režimas (*time motion, T-mode, TM-mode*) vertina judančias struktūras (širdies vožtuvus) – aidai, kuriuos gerenuoja stacionarus daviklis, yra registruojami tam tikrą laiką.
- Dviejų dimensijų (*B-scan*) režimas – skleidžiant daug vienos dimensijos ultragarso bangos linijų vienoje plokštumoje sukuriamas dviejų dimensijų – 2D – vaizdas (3 pav.).
- Trijų ir keturių dimensijų vaizdas – pagrindinis reikalavimas šiam tyrimui yra labai greitas duomenų gavimas. Daviklis judinamas arba ranka, arba mechaniškai statmenai skenuojamai plokštumai. Gauti duomenys apdorojami itin greitai, todėl galimas duomenų vaizdavimas ekrane realiu laiku.
- Tėkmės UG (*B-flow*) režimas naudojamas judesiui vaizduoti nenaudojant Doplerio efekto. Aidai, atsispindėję nuo judančių dalelių (kraujo ląstelių kraujagyslėse), atskiriami nuo stacionarių atspindžių naudojant

elektroninį siūstų ultragarso pulsų aidų palyginimą (autokoreliacija). Šie itin silpni aidai sustiprinami ir ekrane pateikiami judančių taškelių pavidalu. Tyrimas leidžia vertinti vidinį kraujagyslės paviršių, tačiau neduoda jokios vertingos informacijos apie kraujo tėkmės greitį.

- Spalvinio UG tyrimo su Doplerio režimu metu įvertinama norimos anatomicinės srities kraujotaka. Vaizdas pateikia informaciją apie vidutinį kraujo tėkmės greitį kraujagyslėje, remiantis Doplerio dažnio pokyčio nuo atspindėtų kraujo ląstelių vidurkiu. Aidai nuo stacionarių dalelių analizuojami ir pateikiami kaip pilkos skalės (*B scan*) vaizdas. Aidai, atspindėti nuo judančių dalelių, yra analizuojami remiantis Doplerio technika atskirai pasirinktame plote ir pateikiami tame pačiame vaizde kaip spalvotas (raudonas – mėlynas) vaizdas (4 pav.).
- Spektrinis UG tyrimas Doplerio režimu. Šio tyrimo metu vertinama tik labai maža tiriamoji sritis (angl. *sample volume*), t. y. trumpa vertinamos kraujagyslės atkarpa, o vaizdas pateikiamas kaip spektrinė Doplerio tyrimo banga – vertikaloje ašyje vaizduojamas kraujotakos greitis (angl. *waveform*). Spektrinis Doplerio UG tyrimas kraujotaką atspindinčius vaizdus pateikia kaip spektrinę bangą ekrano apačioje ir spalvinį Doplerio vaizdą ekrano viršuje. Ekrane matoma tiriamos kraujagyslės vieta, ir kampas tarp jos ir ultragarso srovės – Doplerio kampas (5 pav.). Spektrinė banga atspindi informaciją iš labai mažos (2–4 mm) tiriamosios srities.
- Kontrastinis UG tyrimas pradėtas taikyti norint sustiprinti aidus, atspindinčius nuo judančių kraujo ląstelių (kurie natūraliai yra labai silpni). Kontrastinių medžiagų naudojimas reikšmingai pagerina vaizdo raišką smulkiose kraujagyslėse ar esant lėtai kraujo tėkmei, gaunamas daug išsamesnis statinės ir dinaminės kraujotakos vaizdas (tiek vidaus organų, tiek navikų).

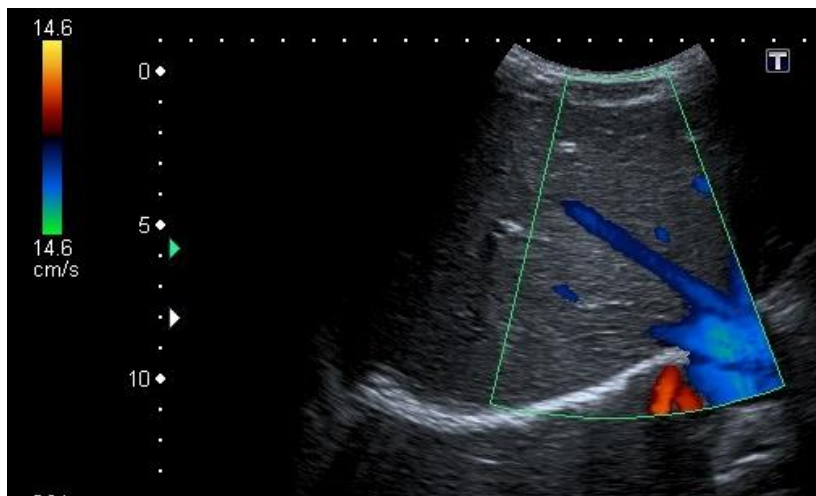
Spektrinio UG tyrimo su spalviniu Doplerio režimu ypatumai. Spektrinis UG tyrimas su spalviniu Doplerio režimu yra itin informatyvus, greitas ir lengvai pakartojamas tyrimas vertinant organų kraujotaką ir jos pokyčius. Vis dėlto, norint gauti tikslus, atkartojamus ir patikimus rezultatus, svarbi tyrimo atlikimo technika ir tyrėjo patirtis:

(a) daviklis turi būti nustatomas kuo arčiau kraujagyslės centro: šalia kraujagyslės sienos išmatuojamas kraujo greitis yra mažesnis [190], be to, kuo arčiau kraujagyslės vidurio / vidurinio trečdaliao nustatomas daviklis, tuo tiksliau įvertinama laminarinė kraujo tėkmė (tėkmė kraujagyslės spindyje) [189];

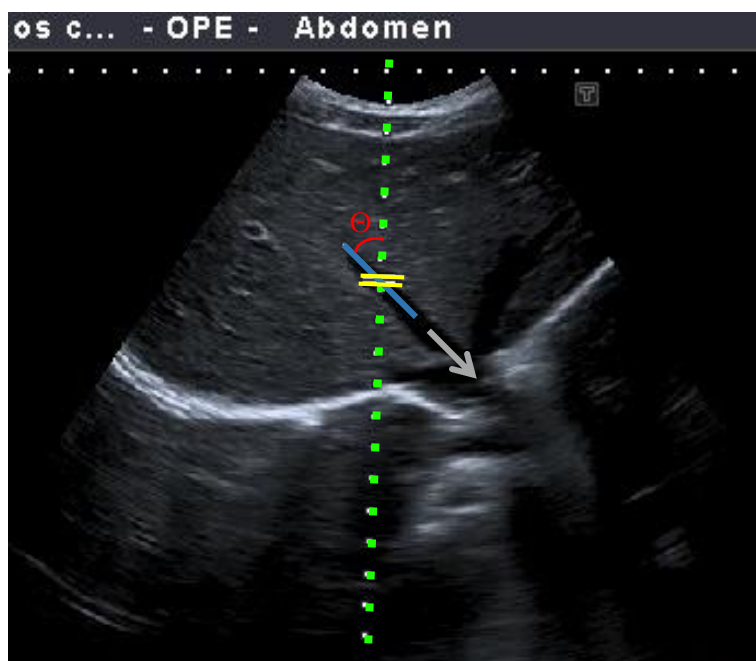
(b) svarbus Doplerio kampas (Θ) – kampas tarp Doplerio spindulio ir tiriamosios linijos (kraujo tėkmės), kuris turėtų būti ne didesnis nei 60° (kuo arčiau 30° , tuo rezultatas tikslesnis), o tai turi didelę įtaką skaičiuojant kraujotakos parametrus [189, 191] (5 pav.). Kai Θ didėja nuo 0° link 60° , $\cos\Theta$ mažėja nuo 1 iki 0,5; kai Θ didėja nuo 60° iki 90° , $\cos\Theta$ mažėja nuo 0,5 iki 0. Taigi kuo didesnis Doplerio kampas, tuo staigesnis inkrementinis $\cos\Theta$ pokytis – kuo šis kampas yra arčiau 90° , tuo progresyviau šis neproporcingas pokytis vyksta. Kai Θ yra daugiau nei 60° , net ir nedideli pokyčiai tiriamosios linijos (kraujo tėkmės) atžvilgiu, kuriuos padaro tyrėjas, turi didelės įtakos kraujotakos parametrų vertinimui ir išvestinių dydžių skaičiavimui, todėl duomenys yra ne tokie patikimi [192].



3 pav. Pilkos skalės (*B-scan*) UG tyrimas. Kepenų venos



4 pav. Spalvinis UG tyrimas su Doplerio režimu. Kraujo tėkmės skalė pavaizduota ekrano kairėje. Kepenų venos.



5 pav. Doplerio kampas. Žalia punktyrinė linija žymi Doplerio spindulio kelią, mėlyna linija, kuri orientuota paraleliai kraujagyslės eigai, – tiriamąją

liniją / kraujo tėkmę. Doplerio kampas (\ominus) – kampas tarp mėlynos ir žalios linijų – turėtų būti mažesnis nei 60° . Geltonos linijos – vadinamieji „vartai“ – tiriamoji sritis (*sample volume*). Pilkos linijos žymi kraujo tėkmės kryptį.

Kraujotakos kreivės spektrinio UG tyrimo su Doplerio režimu ekrane gali duoti netiesioginės informacijos apie kraujo tėkmę ir kraujagyslės rezistentiškumą. Rezistentiškos kraujagyslės kraujo tėkmė yra labai lėta arba tėkmė vėlyvos diastolės metu išvis nematoma, o ne tokios rezistentiškos arterijos galinis diastolinis kraujotakos greitis yra didesnis. Vidinė miego arterija, kepenų arterijos, inkstų ir sėklidės arterijos yra tos, kurios net ramybės būsenos mažai rezistentiškos; išorinė miego arterija, galūnių arterijos ir pasaito arterijos nevalgius yra kur kas rezistentiškesnės. Gali būti apskaičiuoti išvestiniai dydžiai, kokybiškai apibūdinantys kraujagyslės rezistentiškumą, kraujo tėkmę kraujagyslėje ir nepriklausantys nuo Doplerio kampo. Jie nurodo santykį tarp didžiausio kraujotakos greičio sistolės metu (V_{max}) ir minimalaus kraujotakos greičio diastolės pabaigoje (V_{min}): tai rezistentiškumo indeksas (RI), pulsacijos indeksas (PI), sistolinio ir diastolinio greičių santykis. Šie rodikliai įprastai aparato skaičiuojami automatiškai, tačiau turi būti vertinami tik kartu su kitais radiniais. Apskritai mažo rezistentiškumo arterijų RI yra 0,55–0,7. Didelio rezistentiškumo arterijų RI įprastai yra didesnis nei 0,7. Tiek didesnis, tiek mažesnis RI gali indikuoti ligą, todėl būtina žinoti tiriamos kraujagyslės rezistentiškumo indeksą fiziologinės normos ribose [188].

2.7. VARTŲ VENOS TYRIMO METODAI

Spektrinis UG tyrimas su Doplerio režimu. UG tyrimas yra pirmo pasirinkimo diagnostinis vaizdinis tyrimas įtariant pilvo organų ligą, vertinant vartų veninės sistemos kraujagyslių pralaidumą ir kraujo tėkmę jose – tyrimas neinvazyvus, informatyvus ir gerai toleruojamas paciento [193, 194]. Vis dėlto įprastas pilkos spalvos UG tyrimas (*B-scan*) nėra pakankamai informatyvus vertinant vartų venos kraujotaką, jos greičio pokyčius ar net diagnozuojant trombą (pastarasis dažniausiai yra echogeniškas, gali būti matomos kolateralės, prasiplėtusi vartų vena, tačiau šių simptomų gali ir nebūti) [195]. Spalvinis UG tyrimas su Doplerio režimu leidžia detaliau charakterizuoti kraujo tėkmę ir taip padidina diagnostinį tikslumą. Tessler ir bendraautorių atliktame tyrime vertintas spalvinio UG tyrimo patikimumas diagnozuojant trombozę lyginant su operacijos ar angiografijos rezultatais [196]. Ištirti 215 pacientų ir prieita prie išvadų, kad,

lyginant su angiografijos duomenimis, spalvinio UG tyrimo jautrumas yra 100 proc., specifiškumas – 88 proc.; o lyginant su operacijos rezultatais, jautrumas ir specifiškumas atitinkamai yra 75 proc. ir 93 proc. Bendras tyrimo jautrumas buvo 89 proc., specifiškumas – 92 proc. Įvairių autorių duomenimis, spalvinio UG tyrimo su Doplerio režimu jautrumas diagnozuojant vartų venos kraujotakos pokyčius varijuoja nuo 87,5 iki 94 proc., nors jautrumas aptinkant intrahepatinių venos šakų trombus yra mažesnis [196–198]. Tessler apskaičiuota neigiama predikcinė tyrimo vertė buvo 0,98, teigiama predikcinė vertė – 0,62. Lai tyrime UG tyrimo jautrumas buvo 81 proc., specifiškumas – 93 proc., o bendras diagnostinis tikslumas 89 proc. diagnozuojant vartų venos trombą [199]. Taigi spalvinis UG tyrimas yra tinkamas vartų venos trombozės diagnostikai: jei venos spindis laisvas, papildomas ištyrimas nerekomenduojamas, tačiau nestebint kraujotakos vartų venoje UG tyrimo metu, galutinei trombozės diagnozei reikėtų atlikti išsamesnius vaizdinius tyrimus [196].

Vertinant vartų veną UG tyrimu, svarbu žinoti, kad jos bangos specifiškumą lemia trys dalykai. Pirma, fiziologinė tėkmė visada yra anterogradinė – link daviklio, taigi banga visada yra virš bazinės linijos. Antra, kepenų venų pulsacija per kepenų sinusoides perduodama vartų venoms, todėl spektrinei Doplerio bangai įtakos turi ir širdies darbas. Trečia, kraujo tėkmės greitis vartų venos kamiene yra gana mažas: nuo 16 iki 40 cm/s [189].

Normali vartų venos banga, gauta UG tyrimo su spektriniu Doplerio režimu metu, yra banguota ir visada išlieka virš bazinės linijos. Maksimalus vartų venos tėkmės greitis atitinka sistolę, o įdubos tėkmės greitis – diastolės pabaigą. Vartų venos spaudimo kitimus daugiausia lemia prieširdžių susitraukimas, kuris matomas diastolės pabaigoje. Prieširdžių susitraukimas diastolės pabaigoje perduoda galinį spaudimą kepenų venomis į kepenų sinusoides, o per jas ir vartų venoms, kur veninės tėkmės greitis palaipsniui sumažinamas. Pulsacijos indeksas tiksliausiai atspindi kraujo cirkuliacijos įtaką veninės sistemos kraujotakos kitimui. Mažesnis PI nurodo aukštesnį pulsatiliškumą [189].

Seniai aprašyta normali ir neįprasta (pakitusi) kraujotaka stebima UG tyrimo metu ir kepenų arterijose, ir veninėje sistemoje [200–204]. Pokyčiai vartų venoje, tiriant UG, gali būti keturių tipų:

1. Padidėjęs pulsatiliškumas (pulsuojanti banga). Jis matyti, kai yra didelis skirtumas tarp maksimalaus tėkmės greičio sistolės metu ir diastolės pabaigoje. Bet kuri patologija, kurios metu spaudimas kepenų sinusoidėms yra didesnis, lemia didesnę vartų venos pulsaciją (taigi

sumažėjusį PI). Įtakos turi triburio vožtuvo nesandarumas ar dešinės širdies pusės nepakankamumas (spaudimas perduodamas per kepenų venas), arterioveniniai šuntai (pažengusios cirozės metu) ar arterioveninės fistulės (esant paveldimai hemoraginei teleangiektazijai) (per kepenų arterijas). Esant padidėjusiam pulsatiliškumui, šias keturias ligas diferencijuoti padeda gretutiniai požymiai: paveldimai hemoraginei teleangiektazijai būdingi kiti reti klinikiniai požymiai; dešinėsios širdies pusės nepakankamumo ir triburio vožtuvo nesandarumo metu matomos išplėtos kepenų venos; cirozės metu – suspaustos kepenų venos [189].

2. Lėta kraujo tėkmė vartų venose nustatoma, kai atgalinis spaudimas riboja kraujo tėkmę pirmyn. Sulėtėjusi kraujotaka matyti esant portinei hipertenzijai – tuomet didžiausias kraujo tėkmės greitis mažesnis nei 16 cm/s. Dažniausiai portinė hipertenzija yra kepenų cirozės komplikacija; tačiau tiek prehepatinės (vartų venos trombozė), tiek intrahepatinės (bet kokios kilmės cirozė) ar posthepatinės (dešinės širdies pusės nepakankamumas, triburio vožtuvo nesandarumas, Budd-Chiari sindromas) gali turėti įtakos kraujo tėkmės sulėtėjimui [189]. Kiti portinės hipertenzijos požymiai yra portosisteminių šuntų susiformavimas (rekanalizuota bambinė vena) ir sulėtėjusi ar pasikeitusi (reversinė / hepatofugalinė) kraujo tėkmė.

3. Hepatofugalinė (retrogradinė / atgalinė) kraujo tėkmė. Kraujo tėkmė pasikeičia, kai atgalinis spaudimas tampa didesnis nei pagrindinės kraujo tėkmės spaudimas. Tokiu atveju spektrinė kraujotakos banga UG tyrimo metu yra žemiau bazinės linijos ir būdinga tik portinei hipertenzijai, kad ir kokios kilmės ji būtų.

4. Nestebima / išnykusi (afazinė) vartų venos tėkmė. Ją gali lemti tėkmės sąstovis (portinės hipertenzijos atveju pereinamasis laikotarpis nuo anterogradinės į hepatofugalinę tėkmę) ar okliuzinė liga (dažniausiai – trombozė). Vartų venos trombozės klinikinis vaizdas priklauso nuo būklės ūmumo ir trombo išplitimo, portinės hipertenzijos, kolateralių susiformavimo ir regioninių limfmazgių būklės [205]. Jei trombas apima ne visą kraujagyslės spindį, tam tikra kraujo srovė bus matoma – ji bus sustiprėjusi stenozės vietoje ir sumažėjusi už susiaurėjusios atkarpos, padidėja maksimali tėkmė sistolės metu ir tėkmės greitis diastolės pabaigoje dėl turbulentinės srovės iškart už stenozės [189]. Deja, UG trombo požymiai nėra specifiniai, naujai susiformavęs trombas dažniau yra anechogeniškas, senesnis – labiau echogeniškas ir sunkiai atskiriamas nuo kepenų parenchimos. 57 proc. atvejų nustatomas vartų venos išsiplėtimas trombo vietoje [206]. Ūminės trombozės metu vartų venos

skersmuo padidėja ir yra didesnis nei 13–15 mm [207]. Hepatoceliulinė karcinoma yra dažniausia piktybinės trombozės priežastis, rečiau trombą formuoja kasos karcinoma, cholangiokarcinoma, metastazės ir pirminė portinė veninė lejomiosarkoma [189]. Patikimiausias piktybinio trombo požymis UG tyrimo metu yra echogeniškas prisipildymo defektas ir šalia matomas darinys kepenyse [206, 208]. Kai trombas blokuoja visą kraujagyslės spindį, spalvinio UG tyrimo su Doplerio režimu metu nematoma kraujotaka. Kartais esant piktybinei trombozei gali būti stebimi spalviniai signalai trombe, apibūdinami kaip „siūlų ir dryželių“ požymis tiek KT, tiek spalvinio UG tyrimo su Doplerio režimu metu [209]. Tokiu atveju spektrinio UG tyrimo su Doplerio režimu metu spalviniai signalai rodo arterinę (pulsuojančią) bangą, būdingą piktybiniam trombui [210]: pulsuojanti tėkmė 95–100 proc. atvejų specifiška piktybiniam trombui, nors požymio jautrumas tėra 45–92 proc. [211–213]. Esant lėtiniam pilnam kraujagyslės spindžio užsikimšimui (trombozei), būdingas kolateralinės kraujotakos susiformavimas aplink blokuotą vartų veną – vadinamoji kaverninė transformacija [205, 214]. Kolateralės formuojasi ilgą laiką (mėnesius ar net metus), todėl retai būdingos piktybiniam dariniui [206, 215], kraujo tėkmė jose dažniausiai plokščia ir neatspindi lengvai pulsuojančio širdies ritmo, o kraujotakos greitis yra mažesnis lyginant su vartų venomis [214].

Norint sustiprinti akustinį signalą vertinant kraujotaką vartų venoje pradėtos taikyti kontrastinės medžiagos [216–218]. Įvairių autorių duomenimis, tuomet reikšmingai padidėja UG tyrimo tikslumas [196, 219]. Anot Hidajat, tyrimo specifiškumas padidėja iki 100 proc., jautrumas iki 94 proc. [213], Marshall ir bendraautorių duomenimis, vidutinis diagnostinis tyrimo patikimumas išauga nuo 50 iki 90 proc. taikant kontrastines medžiagas [219]. Kontrastinis UG tyrimas yra jautresnis aptinkant trombą, lyginant su spalviniu ($p = 0,004$) ar įprastu pilko spektro UG tyrimu ($p = 0,058$), ypač viso spindžio neblokaujantiems trombams diagnozuoti [210].

Nors spalvinis ir spektrinis UG tyrimai su Doplerio režimu gana jautrūs (iki 100 proc.) ir specifiški (iki 93 proc.) diagnozuojant vartų venos kraujotakos pokyčius [193], rezultatai labai priklauso nuo tyrėjo patirties ir vartų venos kraujotakos vertinimo technikos išmanymo [157, 220]:

(a) daviklis turi būti nustatomas kuo arčiau kraujagyslės centro: šalia kraujagyslės sienos išmatuojamas kraujo greitis yra mažesnis, kuo arčiau kraujagyslės vidurio / vidurinio trečdaliao nustatomas daviklis, tuo tiksliau įvertinama laminarinė kraujo tėkmė (tėkmė kraujagyslės spindyje) [189, 200];

(b) Doplerio kampas turėtų būti ne didesnis nei 60° , o kuo arčiau 30° , tuo rezultatas tikslesnis [190, 221] (6 pav.);

(c) kuo mažesnis UG spindulio dažnis, tuo gilesnis tyrimo vaizdas ir praeinamumas audiniuose, tačiau kraujotakos rezultatai ne tokie patikimi [222];

(d) širdies ritmo fliktuacijos gali turėti įtakos vartų veninės sistemos kraujotakos rezultatams, todėl rekomenduojama atlikti kelis matavimus toje pačioje vietoje ir vėliau vertinti šių matavimų aritmetinį vidurkį [190, 223];

(e) kvėpavimas turi įtakos vartų veninės sistemos kraujotakos rodiklių fliktuacijoms, todėl rekomenduojama kraujotakos greitį matuoti įkvėpus ir sulaikius kvėpavimą [190, 223];

(f) lėtinė kepenų liga mažina spalvinio UG tyrimo su Doplerio režimu jautrumą: heterogeniškai pakitęs kepenų audinys ryškiai sutrikdo UG bangą ar suspaudžia vartų veną, todėl vartų veninės sistemos kraujagyslės vaizdas tampa prastesnis [219];

(g) ascitas ir dujų pripildytos žarnos sukuria kliūtį tarp UG daviklio ir kepenų vartų, todėl tampa sunku nustatyti „gerą“, kraujotakai vertinti tinkamą vaizdą [224]. UG tyrimo tikslumas mažėja ir dėl paciento nutukimo [162];

(h) kūno padėtis: didžiausias vartų veninės sistemos kraujotakos greitis yra gulimoje padėtyje, jis sumažėja net 26 proc. stovimoje ir reikšmingai sumažėja ($p = 0,01$) sėdimoje padėtyje, todėl tyrimą geriausia atlikti gulinčiam ant nugaros pacientui [190, 224];

(i) pavalgis vartų venos tėkmės greitis padidėja 59–125 proc. [224–226], todėl norint išvengti klaidingai gerų rezultatų, rekomenduojama vartų venos kraujotaką vertinti kelias valandas nevalgiusiam pacientui. Svarbu žinoti, kad sergant kepenų ciroze ar portine hipertenzija, kraujotakos greičio pokyčiai pavalgis nėra reikšmingi – greitis padidėja tik vidutiniškai 34 proc. [226].

Kai spalvinio ir / ar spektrinio UG tyrimo su Doplerio režimu metu matoma ar įtariama vartų veninės sistemos kraujotakos patologija, rekomenduojamas detalesnis ištyrimas: kompiuterinė tomografija su kontrastavimu – įvertinamas vartų venos laisvumas, trombuotos vietos praeinamumas, vartų venos sienelės būklė. KT arterioportografija atliekama iškart skenuojant kepenis po kontrasto suleidimo į viršutinę pasaito veną. Ypač gerai matomi lokalūs židiniai, kolateralinė kraujotaka, arterioveniniai šuntai. MBR angiografija puikiai rodo visas kepenų kraujagysles, vartų venos praeinamumą, struktūrą, kraujo tėkmę.

3. TYRIMO METODIKA

3.1. TYRIMO PROGRAMA

Atsižvelgiant į darbo tikslus ir uždavinius, mokslinio darbo pradžioje sudaryta tyrimo programa, apimanti keletą etapų:

1. Literatūros apžvalga; tyrimo protokolo sudarymas ir tirti reikalingų dokumentų rengimas; gautas bioetikos leidimas atlikti tyrimą.
2. Tiriamųjų atranka į tris tiriamąsias grupes pagal pasirinktus įtraukimo kriterijus.
3. Pilvo organų echoskopija, vertinta vartų venos ir jos šakų, kepenų arterijos ir kepenų venų kraujotaka spalviniu Doplerio režimu:
 - a. Sveikiems asmenims – kontrolinė grupė;
 - b. Ūminiu lengvo laipsnio pankreatitu sergantiems asmenims;
 - c. Lėtiniu pankreatitu sergantiems ir ligos paūmėjimo simptomų tyrimo metu neturintiems asmenims.
4. Kraujo paėmimas laboratoriniams tyrimams ir rezultatų vertinimas:
 - a. Sveikiems asmenims – kontrolinė grupė;
 - b. Ūminiu lengvo laipsnio pankreatitu sergantiems asmenims;
 - c. Lėtiniu pankreatitu sergantiems ir ligos paūmėjimo simptomų tyrimo metu neturintiems asmenims.
5. Kontrolinė pilvo organų echoskopija po 3 mėnesių, vertinta vartų venos ir jos šakų, kepenų arterijos ir kepenų venų kraujotaka spalviniu Doplerio režimu.
6. Kontrolinė pilvo organų echoskopija po 6 mėnesių nuo tyrimo pradžios, vertinta vartų venos ir jos šakų, kepenų arterijos ir kepenų venų kraujotaka spalviniu Doplerio režimu.
7. Duomenų suvedimas ir statistinė duomenų analizė, predisponuojančių veiksnių, galinčių turėti įtakos vartų venos kraujotakos pokyčiams, nustatymas.

3.2. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Mokslinis darbas buvo atliekamas nuo 2015 m. gegužės iki 2018 m. balandžio Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centro Hepatologijos ir gastroenterologijos skyriuje. Gautas Biomedicininii tyrimų etikos komiteto leidimas Nr. 158200-15-774-291 (2015 03 03) (A priedas) atlikti tyrimą, visi

jame sutikę dalyvauti tiriamieji prieš įsitraukdami į tyrimą turėjo perskaityti informuoto asmens formą (B priedas) ir pasirašyti informuoto asmens sutikimo formą (C priedas). Atliekant tyrimą paisyta Helsinkio deklaracijoje numatytų mokslinių tyrimų su žmonėmis etikos principų [227].

Tyrime dalyvavo 103 tiriamieji, į galutinę duomenų analizę įtraukti 71 tiriamieji, visi jie tirti tris kartus. Tiriamieji tyrimo pradžioje suskirstyti į tris grupes: pacientai, sergantys ūminiu lengvo laipsnio pankreatitu (50 asmenų tyrimo pradžioje); pacientai, kuriems diagnozuotas lėtinis pankreatitas (35); ir kontrolinė sveikų tiriamųjų grupė (18). Gauti duomenys apdoroti du kartus: į pirmąją duomenų analizę įtraukti 44 ūminiu pankreatitu sirgę, 30 lėtiniu pankreatitu sirgę ir 16 sveikų tiriamųjų. Į antrąją – galutinę – duomenų analizę įtraukti ir visus tris kartus iširti 29 pacientai, sergantys ūminiu pankreatitu, 26 pacientai, kuriems diagnozuotas lėtinis pankreatitas, bei 16 sveikų asmenų, sudariusių kontrolinę grupę. Struktūrinė tyrimo schema pateikta D priede.

3.3. TIRIAMŪJŲ GRUPĖS

Moksliniame tyrime dalyvavo tik tie asmenys, kurie atitiko nustatytus įtraukimo kriterijus:

1. Ūminiu pankreatitu sergančių tiriamųjų grupė:
 - Diagnozuotas ūminis pankreatitas;
 - Ūminis lengvo laipsnio pankreatitas remiantis atnaujinta Atlantos klasifikacija;
 - 18–80 metų asmenys;
 - Asmenys, sutikę dalyvauti tyrime ir pasirašę informuoto asmens sutikimo formą;
 - Anksčiau mediciniškai nedokumentuoti kraujotakos ir krešėjimo sistemos sutrikimai.
2. Lėtiniu pankreatitu sergančių tiriamųjų grupė:
 - Diagnozuotas lėtinis pankreatitas;
 - Nėra cholangito ar kasos uždegimo paūmėjimo simptomų ir požymių;
 - Į Hepatologijos ir gastroenterologijos skyrių bendrojo tulžies latako ar kasos latako restentavimo procedūrai paguldyti pacientai;
 - 18–80 metų asmenys;

- Asmenys, sutikę dalyvauti tyrime ir pasirašę informuoto asmens sutikimo formą;
 - Anksčiau mediciniškai nedokumentuoti kraujotakos ir krešėjimo sistemos sutrikimai.
3. Kontrolinė (sveikų tiriamųjų grupė):
- Neturintys ūminio ar lėtinio pankreatito požymių ir simptomų asmenys;
 - Asmenys, kuriems niekada anksčiau nebuvo diagnozuotas ūminis pankreatitas;
 - 18–80 metų asmenys;
 - Asmenys, sutikę dalyvauti tyrime ir pasirašę informuoto asmens sutikimo formą;
 - Anksčiau mediciniškai nedokumentuoti kraujotakos ir krešėjimo sistemos sutrikimai.

Į tyrimą neįtraukti asmenys, kuriems tiko bent vienas iš šių kriterijų:

- Diagnozuotos kepenų ligos ir / ar jų sukeltos komplikacijos;
- Diagnozuotos mieloproliferacinės ligos;
- Diagnozuotos ar persirgtos onkologinės ligos;
- Diagnozuotos širdies ir kraujagyslių ligos;
- Diagnozuotos kraujo krešėjimo sistemos ligos;
- Asmenys, jaunesni nei 18 ar vyresni nei 80 metų.

Ūminiu lengvo laipsnio pankreatitu sergančių tiriamųjų grupė. Tyrimo pradžioje į šią tiriamųjų grupę įtraukta 50 tiriamųjų, kurie ištirti ir gydyti buvo hospitalizuoti į Santaros klinikų Hepatologijos ir gastroenterologijos skyrių. Tiriant iš pirmosios (pirmojo etapo) analizės pašalinti 6 pacientai, kuriems UG tyrimo metu nustatyta kepenų audinio fibrozė, dar 15 (iš viso 21 pacientas) – iš galutinės (antrojo etapo) duomenų analizės neatvykus antro arba trečio vizito. Duomenų analizei panaudoti 44 pacientų duomenys, 38 (86,4 proc.) pacientams ūminis pankreatitas buvo metabolinės (alkoholinės) kilmės. Remiantis Tarptautinės kasos ligų asociacijos (*International Association of Pancreatology*) ir Amerikos kasos asociacijos (*American Pancreatic Association*) nustatytais kriterijais, ūminis pankreatitas tiriamiesiems diagnozuotas, kai atitiko bent du iš trijų kriterijų [228]:

- klinikinius simptomus – viršutinės pilvo dalies skausmas;
- laboratorinius požymius – serumo lipazė ar amilazė padidėjusi daugiau nei 3 kartus, lyginant su normos riba;

- specifinius radiologinius vaizdinius (KT, MBR, ultragarsinio tyrimo) radinius.

Hepatologijos ir gastroenterologijos skyriuje gydomų ūminiu pankreatitu sergančių pacientų ligos eiga, remiantis atnaujinta Atlantos klasifikacija, klasifikuojama į tris sunkumo laipsnius [34]:

- lengvas – nėra organų nepakankamumo ir komplikacijų;
- vidutinis sunkus – organų funkcijos nepakankamumas trunka ne ilgiau nei 48 valandas ir / arba diagnozuotos vietinės ar sisteminės komplikacijos;
- sunkus – organų funkcijos nepakankamumas trunka ilgiau nei 48 valandas.

Šiame moksliniame tyrime dalyvavo tik lengvo laipsnio ūminiu pankreatitu sergantys pacientai. Sunkaus laipsnio pankreatitas, ypač nekrozuojantis, yra žinomi kaip aiškūs vartų venos trombozės rizikos veiksniai, atlikta nemažai retrospektyvinių ir prospektyvinių tai patvirtinančių mokslinių tyrimų [62, 168]. Vis dėlto lengvo laipsnio ūminis pankreatitas sudaro didžiąją dalį visų ūminio pankreatito atvejų [34], tačiau iki šiol nėra atlikta tyrimų, vertinančių, ar lengvo laipsnio ūminis pankreatitas veikia kepenų vartų venos ir jos šakų kraujotaką. Todėl šio tyrimo metu tirti atrinkti tik lengvo laipsnio ūminiu pankreatitu sergantys ir Gastroenterologijos ir hepatologijos skyriuje ūminiu ligos epizodu gydyti pacientai. Visi tiriamieji skyriuje gydyti 5 – 7 dienas, taikyta skysčių terapija (5 ml/kg/per dieną intraveninių skysčių terapija Ringerio ir / ar 0,9 proc. natrio chlorido tirpalu pirmąją hospitalizacijos dieną (infuzijos greitis 200-300 ml per valandą), mažinant iki 1,5 litro per parą paskutinėmis dienomis), pakaitinė virškinimo fermentų terapija, analgetikai (nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo), dieta. Antikoagulantai įprastai nėra skiriami sergant ŪP, todėl nė vienas šiame tyrime dalyvavęs lengvo laipsnio ŪP sirgęs pacientas nevartojo minėtų medikamentų.

Lėtiniu pankreatitu sergančių tiriamųjų grupė. Tyrimo pradžioje į šią tiriamųjų grupę įtraukti 35 tiriamieji, kurie hospitalizuoti Santaros klinikų Hepatologijos ir gastroenterologijos skyriuje planinėms kasos arba bendrojo tulžies latako restentavimo procedūroms. Į tyrimą įtraukti tik tie lėtiniu pankreatitu sergantys pacientai, kuriems nebuvo jokių ūminės ligos simptomų. Tiriant 9 pacientai pašalinti iš tyrimo ir galutinės duomenų analizės: pirmajai duomenų analizei panaudoti 30 asmenų duomenys (dėl kepenų audinio fibrozės ir krūties vėžio anamnezėje 5 pacientai pašalinti iš tyrimo dar pirmajame etape), vėliau iš tyrimo pašalinti dar 4 asmenys

(neatvyko antro ar trečio vizito). Galutinei duomenų analizei panaudoti 26 pacientų duomenys. Lėtinis pankreatitas tiriamiesiems buvo diagnozuotas anksčiau, ne įtraukimo į tyrimą ir su tuo susijusios hospitalizacijos metu. Į tyrimą įtraukti tik tie pacientai, kuriems remiantis radiologiniais vaizdiniais tyrimais anamnezėje patvirtinta neabejotina lėtinio pankreatito diagnozė remiantis Amerikos kasos asociacijos nustatytu diagnostikos algoritmu: vaizdiniais tyrimais matomi kasos audinio kalcifikatai ir / ar vidutiniškai arba stipriai išreikšti morfologiniai kasos pokyčiai [108].

Vidutiniškai išreikšti morfologiniai kasos pokyčiai – patvirtinti du ar daugiau iš šių kriterijų:

- išsiplėtęs kasos latakas (2–4mm);
- padidėjusi kasa;
- heterogeniška kasos parenchima;
- vingiuoti kasos latakai;
- sustorėjusios kasos latakos sienelės;
- kasos cista (<10 mm);
- netaisyklingas kasos galvos / kūno kontūras.

Stipriai išreikšti morfologiniai kasos pokyčiai – matomi vidutiniškai išreikštiems kasos pokyčiams būdingi požymiai ir papildomai vienas ar daugiau iš išvardytų kriterijų:

- didelės kasos cistos (>10 mm);
- kasos latakų praeinamumo sutrikimas / akmenys;
- kasos latakų obstrukcija ar susiaurėjimas (striktūra).

Visiems pacientams taip pat nustatyti lėtiniam pankreatitui būdingi klinikiniai simptomai ir etiologiniai veiksniai: ūminis pankreatitas anamnezėje, alkoholizmas anamnezėje, pilvo skausmas, steatorėja, mažėjanti vartojant pakaitinius virškinimo fermentus, ir kiti.

Tiriamieji gydyti Gastroenterologijos ir hepatologijos skyriuje 3 – 5 dienas. Pirmąją hospitalizacijos dieną atliktas pilvo organų UG tyrimas, įvertinta vartų venos kraujotaka, atlikti kraujo tyrimai. Numatyta planinė endoskopinė retrogradinė cholangiografija bendrojoje nejauroje atlikta antrą hospitalizacijos dieną, todėl procedūra neturėjo jokios įtakos pirmojo ištyrimo rezultatams. Po procedūros skirta intraveninė skysčių terapija, analgetikai esant skausmui.

Sveikų tiriamųjų – kontrolinė – grupė. Kontrolinę grupę sudarė 18 asmenų, savanoriškai sutikusių dalyvauti šiame moksliniame tyrime. Perskaitę informuoto asmens formą ir pasirašę informuoto asmens sutikimo formą jie pakviesti dalyvauti tyrime. Atliktas išsamus kontrolinę grupę

sudariusių asmenų įvertinimas siekiant įsitikinti, kad tiriamieji atitinka visus įtraukimo ir atmetimo kriterijus. Surinkta detali anamnezė ir įvertinti turimi medicininiai asmens duomenys, po to vienas tiriamasis pašalintas iš tyrimo (skydliaukės piktybinio darinio operacija anamnezėje). Atliktas objektyvus ištyrimas: arterinio kraujo spaudimo ir širdies susitraukimo dažnio matavimas, pilvo palpacija, vertinimas dėl periferinių edemų, apžiūrėtos kojų venos. Atlikta pilvo organų echoskopija: vertintas kepenų dydis ir struktūra, tulžies pūslės dydis, kontūras, papildomi dariniai kepenyse ar tulžies pūslėje, taip pat vertinta kasos struktūra, dydis, kasos latako struktūra ir vientisumas, pilvo ertmės limfmazgiai dėl limfadenopatijos. Po pilvo organų echoskopijos vienas asmuo pašalintas iš tolimesnio tyrimo dėl matomų tulžies pūslės akmenų. Paimtas veninis kraujas biocheminiams tyrimams siekiant visapusiškai įvertinti medicininę tiriamųjų būklę: įvertintos bendrojo ir tiesioginio bilirubino, alanininės transaminazės, aspartato transaminazės, šarminės fosfatazės, gama gliutamatttransferazės ir gliukozės koncentracijos, lipidograma. Taigi galutinei duomenų analizei panaudoti 16 sveikų asmenų, sudariusių kontrolinę grupę, duomenys.

3.4. TYRIMO EIGA

Visi tiriamieji supažindinti su tyrimo eiga ir gautas jų sutikimas dalyvauti tyrime. Tiriamųjų ištyrimą sudarė trys etapai, kiekvieną jų skyrė trijų mėnesių intervalas.

Pirmojo ištyrimo metu visiems tiriamiesiems paimtas veninis kraujas bendrajam kraujo, biocheminiams ir kraujo krešėjimo tyrimams (aprašyti toliau). Ūminiu pankreatitu sergantiems tiriamiesiems veninis kraujas paimtas Hepatologijos ir gastroenterologijos skyriuje nevalgius per pirmas 24 valandas nuo diagnozės nustatymo (ir hospitalizacijos) pradžios, procedūrą atliko slaugytoja procedūriniame kabinete. Lėtiniu pankreatitu sergantiems tiriamiesiems veninis kraujas paimtas Hepatologijos ir gastroenterologijos skyriuje nevalgius per pirmas 24 valandas nuo hospitalizacijos pradžios, procedūrą atliko slaugytoja procedūriniame kabinete. Sveikiems tiriamiesiems veninis kraujas paimtas nevalgius ryte Santaros klinikų Laboratorinės medicinos centro procedūriniame kabinete. Tą pačią dieną išmatuotas tiriamojo ūgis, svoris, apskaičiuotas kūno masės indeksas, pamatuotas arterinis kraujo spaudimas ir širdies susitraukimų dažnis. Visiems tiriamiesiems atliktas pilvo organų ultragarsinis tyrimas su spalviniu Doplerio režimu. Detaliai įvertintas kasos audinys, kepenų kraujagyslės ir jų kraujotaka. Pirmajame ištyrime dalyvavo 90 tiriamųjų,

gauti demografiniai, laboratorinių kraujo tyrimų ir UG tyrimo su Doplerio režimu duomenys panaudoti pirmajai duomenų analizei.

Antrasis ištyrimas atliktas praėjus trims mėnesiams po pirmojo ištyrimo. Aiktas pilvo organų ultragarsinis tyrimas spalviniu Doplerio režimu. Po kitų trijų mėnesių – praėjus pusei metų nuo įtraukimo į tyrimą pradžios – tiriamieji ištirti trečią kartą. Taip pat atliktas pilvo organų echoskopinis tyrimas su spalviniu Doplerio režimu. Nei automatinis, nei biocheminiai ar kraujo krešėjimo tyrimai antrojo ir trečiojo tyrimo metu nekartoti. Gauti duomenys panaudoti antrajame duomenų analizės etape. Per visą tyrimą ultragarsinis tyrimas su spalviniu Doplerio režimu atliktas tris kartus kiekvienam tiriamajam – taigi iš viso atliktas 232 ištyrimas.

3.5. LABORATORINIAI KRAUJO TYRIMAI

Mokslinio tyrimo metu visiems tiriamiesiems atliktas bendrasis kraujo tyrimas, kraujo krešėjimo ir biocheminiai kraujo tyrimai. Kraujo tyrimai atlikti Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Laboratorinės medicinos centro Biochemijos laboratorijoje. Tyrime dalyvavusiems 74 kasos uždegimu sergantiems pacientams veninis kraujas tyrimams paimtas stacionare pirmąją hospitalizacijos parą. 16 sveikų tiriamųjų veninis kraujas tyrimams paimtas ambulatoriškai Laboratorinės medicinos centro Mokamų paslaugų procedūriniame kabinete, ryte, nevalgius bent 6 valandas. Veninis kraujas surinktas į 2,7 ml ir 5 ml mėgintuvėlius su natrio citratu ir etilendiamintetraacto rūgštimi venos punkcijos, kurią atliko procedūrinio kabineto slaugytoja, metu. Atlikti šie kraujo tyrimai:

- Bendrasis kraujo tyrimas. Vertinti: leukocitų skaičius (WBC), neutrofilų skaičius (NEU), trombocitų skaičius (PLT), hemoglobino kiekis kraujyje (Hgb), hematokrito kiekis (Hct), vidutinis trombocitų tūris (MPV), vidutinis eritrocitų tūris (MCV), vidutinis hemoglobino kiekis eritrocituose (MCH). Tyrimas atliktas naudojant *Coulter DxH 800* analizatorių (*Backman Coulter Diagnostics, JAV*).
- Kraujo krešėjimo tyrimai. Vertinti: tarptautinis normalizuotas santykis (INR), aktyvintas dalinis tromboplastino laikas (ADTL), D-dimerai, protrombino laikas (SPA), fibrinogenas. Šie tyrimai atlikti naudojant *STA R Max* analizatorių (*Stago Group, Prancūzija*).

- Biocheminiai kraujo tyrimai. Vertinti: C reaktyvusis baltymas (CRB), natrio koncentracija kraujyje (Na), kalio koncentracija kraujyje (K), chloro koncentracija kraujyje (Cl), kalcio koncentracija kraujyje (Ca), lipazė, p-amilazė, laktatdehidrogenazė (LDH). Tyrimai atlikti naudojant *Architect* analizatorių (*Abbott*, JAV).

3.6. ULTRAGARSINIS PILVO ORGANŲ TYRIMAS SPALVINIU DOPLERIO REŽIMU

Pilvo organų echoskopija su spalviniu Doplerio režimu tiriamiesiems atlikta tris kartus – per pirmąjį ištyrimą, vėliau po 3 ir po 6 mėnesių. Tyrimas atliktas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centre. Tyrimą visiems tiriamiesiems atliko tyrimo autorius, todėl visų tiriamųjų rezultatai vertinti vienodai. Tyrimo metu naudotas ultragarso aparatas *Toshiba diagnostic ultrasound system, Model SSA-790A* (*Toshiba medical systems corporation*, Japonija) ir *Toshiba PVT-375BT* 3,5 MHz daviklis.

Ultragarso pilvo organų tyrimas atliktas bent 6 valandas nevalgiusiems tiriamiesiems gulimoje padėtyje (ant nugaros) dešiniajame pašonkauliniame kampe ištiestomis kojomis. Tiriamieji paprašyti įkvėpti ir sulaukyti kvėpavimo. Kepenų kraujotakos greitis ir indeksai matuoti išlaikant 30–60° Doplerio kampą (kampas tarp kraujagyslės ir ultragarso bangos) ties kraujagyslių vidurine dalimi, kur kraujagyslės spindžio (laminarinis) kraujo tėkmės greitis yra didžiausias. Vartų vena vertinta apie 2 cm link kepenų nuo blužnies ir viršutinės pasaito venos susijungimo vietos. Dešinėsios ir kairiosios vartų venos šakų kraujotaka matuota apie 1–2 cm nuo jų išsišakojimo. Kepenų arterija vertinta virš kasos galvos, kepenų venos – apie 3–6 cm nuo apatinės tuščiosios venos.

Kiekvieno ultragarso tyrimo metu vertintas kasos galvos dydis ir kiti pilvo vidaus organai, siekiant išsiaiškinti, ar neatsirado pakitimų, susijusių su atmetimo kriterijais, bei pagrindiniai vartų veninės kraujotakos parametrai:

- Vartų venos ir jos šakų skersmuo.
- V_{max} – tai parametras, apskaičiuojamas automatiškai. Jis parodo didžiausią kraujotakos greitį sistolės metu, užfiksuotą per tam tikrą laiko intervalą – šio tyrimo metu per 4–6 sekundes.
- V_{peak} – didžiausias sistolinis kraujotakos greitis.
- V_{min} – mažiausias kraujotakos greitis diastolės metu.

- V_{mean} – vidutinis kraujotakos greitis.
- Pulsacijos indeksas (PI) – išvestinis dydis, apskaičiuojamas paties ultragarso aparato pagal formulę:

$$\frac{V_{peak} - V_{min}}{V_{max}}$$

- Rezistentiškumo indeksas (RI) – išvestinis dydis, apskaičiuojamas paties ultragarso aparato pagal formulę:

$$\frac{V_{peak} - \text{galinis diastolinis greitis}}{V_{peak}}$$

Visi vartų venų parametrai (kraujotakos greitis) kiekvieno matavimo metu vertinti tris kartus, vėliau išvedant kiekvieno matavimo vidurkį, kuris ir panaudotas tolimesniems skaičiavimams. Taip stengtasi išvengti širdies ciklinio ritmo nulemtų kraujotakos greičio svyravimų vartų venos sistemoje.

3.7. STATISTINĖ DUOMENŲ ANALIZĖ

Statistinei duomenų analizei naudotos *Microsoft Excel* ir *SPSS (Statistical Package of the Social Sciences) 20.0* programos. Tyrimų rezultatams sisteminti naudota rodiklių aprašomoji statistika: kiekybiniais kintamiesiems absoliutus skaičius, aritmetinis vidurkis su standartiniu nuokrypiu, minimali ir maksimali reikšmės, mediana, moda; kokybiniais kintamiesiems – absoliutus skaičius ir santykinė dalis (procentinė išraiška).

Kiekybinių rodiklių pasiskirstymo normalumas buvo tikrinamas atliekant Kolmogorovo ir Smirnov testą bei vertinant histogramą. Priklausomai nuo kintamųjų pasiskirstymo ir dispersijų įvairiarūšiškumo, bendrieji tolydžių kintamųjų palyginimai atlikti naudojant vienos krypties ANOVOS ir *Welch* ANOVOS testus arba *Kruskal-Wallis* testą. Diskretiems kintamiesiems naudotas *Chi-square* testas. Lyginant rizikos veiksnių paplitimą tarp pogrupių, kategoriniams tyrimams taikytas tikslusis (*exact*) *Fisher* testas; tolydiems kintamiesiems – vienos krypties ANOVA, *Kruskal-Wallis*, *Tukey* post-hoc ir *Games-Howell* post-hoc. Statistiškai reikšminga sąsaja pasirinkta ties $p < 0,05$ riba.

Galimoms asociacijoms nustatyti skaičiuoti *Pearson* ir *Spearman* koreliacijos koeficientai. Vienanarės ir daugianarės binominės logistinės regresijos buvo taikomos vartų venos trombozės rizikos veiksniams nustatyti (priklausomi kintamieji perkoduoti į nominalinę skalę). Į daugianarę analizę

įtraukti tik tie rodikliai, kurie buvo reikšmingi arba beveik reikšmingi vienanarėje analizėje. Grafiniam vaizdavimui buvo pasirinkti skritulinis, juostinis stulpelinis, stačiakampis ir sudėtinių linijų grafikai.

Imties dydis apskaičiuotas naudojant internetines skaičiuokles – Survey System bei Qualtrics. Dėl numatyto nedidelio imties dydžio taikant griežtus atmetimo kriterijus, pasirinktas 95% reikšmingumo lygmuo ir 10 – pasikliautinis intervalas. Šiuo atveju, turint pakankamai platų diapazoną, padidėja klaidų galimybė, tačiau kartu tikėtina, kad populiacijos rezultatai pilnai į jį pateks. Apskaičiuotas minimalus imties dydis – 38 ūminio ir 28 lėtinio pankreatito grupėms.

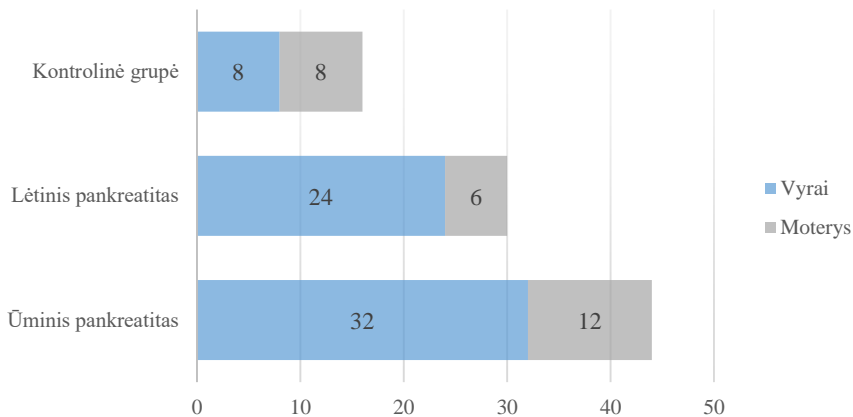
4. DARBO REZULTATAI

4.1. TIRIAMIEJI IR TIRIAMŪJŲ GRUPIŲ PALYGINIMAS

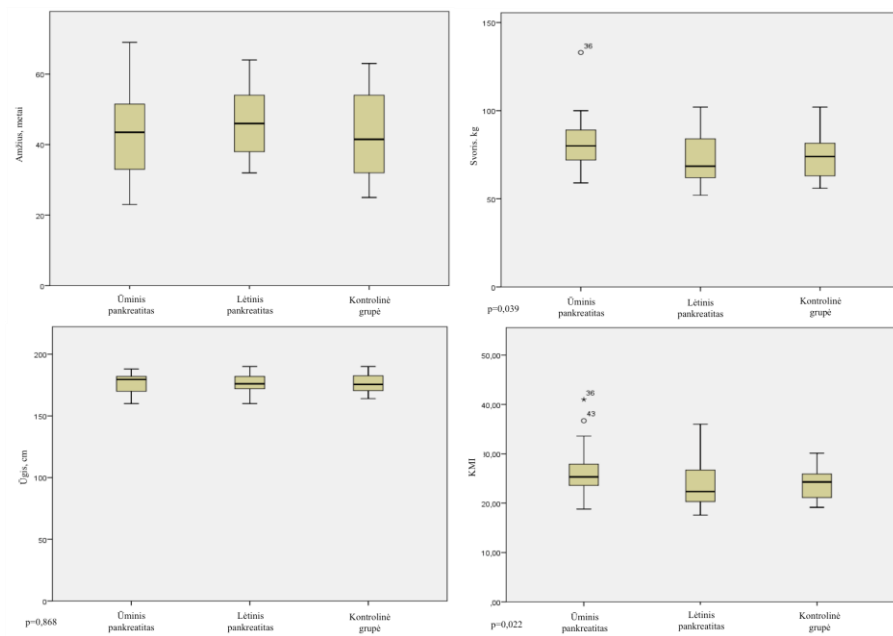
Iš viso tyrime dalyvavo 90 tiriamųjų. Iš jų 74 (82,2 proc.) kasos uždegimu sergantys pacientai, kuriems diagnozuotas lėtinis (n = 30; 33,3 proc.) ir ūminis (n = 44; 48,9 proc.) kasos uždegimas bei 16 sveikų asmenų (17,8 proc.), sudariusių kontrolinę grupę (6a pav.). Tyrime iš viso dalyvavo 64 (71,1 proc.) vyrai ir 26 (28,9 proc.) moterys. Tiek ūminio, tiek lėtinio pankreatito grupėse didžiąją dalį tiriamųjų sudarė vyrai (atitinkamai 72,7 proc. ir 80,0 proc.) (7 pav.), o kontrolinėje grupėje tiriamieji pagal lytį pasiskirstė tolygiai (8 vyrai ir 8 moterys). Tiriamųjų amžius svyravo nuo 23 iki 69 metų. Apskritai visos trys tiriamųjų grupės buvo statistiškai homogeniškos pagal amžių ir tiriamųjų ūgį, tačiau rastas reikšmingas skirtumas grupėse lyginant tiriamųjų svorį ir KMI (atitinkamai $p = 0,039$ ir $p = 0,022$) (8 pav.). Lėtinio pankreatitu sergantys buvo statistiškai reikšmingai mažesnio svorio ir kūno masės indekso, lyginant su ūminiu pankreatitu sergančiais (atitinkamai $p = 0,015$ ir $p = 0,011$) tiriamaisiais. Didelę įtaką kraujo tėkmės greičiui turi širdies susitraukimų dažnis (ŠSD) ir AKS. Vidutinis ŠSD ŪP grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei LP sergančių ar kontrolinių tiriamųjų (atitinkamai 78 k./min. (60–110 k./min.) vs 74 k./min. (62–86 k./min.) ir 72 k./min. (64–78 k./min.); $p=0,004$). Tuo tarpu, sistolinis ir diastolinis AKS statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp grupių, nors sistolinio AKS ribos buvo platesnės ŪP sergančiųjų grupėje: vidutinis AKS ŪP grupėje buvo 130/80 mm/Hg; 132/92 mm/Hg LP grupėje ir 127,5/90 mm/Hg kontrolinėje grupėje.



6 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas į grupes (a) pirmojo ištyrimo ir pirmosios duomenų analizės metu ir (b) antrosios duomenų analizės metu – po trijų ištyrimų



7 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal lytį



8 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių, ūgį, svorį ir KMI

Antroje duomenų analizėje (po visų trijų ištyrimų) panaudoti 71 tiriamųjų demografiniai duomenys: iš jų 26 pacientai sirgo lėtiniu pankreatitu (36,6 proc.), 29 – ūminiu (40,9 proc.) ir 16 sudarė kontrolinę grupę (22,5 proc.) (6b pav.). Taip pat kaip ir pirmosios analizės metu didžiąją dalį tiriamųjų sudarė vyrai: 82,8 proc. ūminio pankreatito ir 84,6 proc. lėtinio pankreatito grupėse, kontrolinėje grupėje tiriamųjų skaičius, atitinkamai ir pasiskirstymas pagal lytį viso tyrimo metu nekito. Galutinėje analizėje dalyvavusių demografiniai duomenys nesiskyrė: tiriamųjų grupės buvo homogeniškos pagal amžių, tiriamųjų ūgį bei pagal lytį tiriamosiose grupėse (11 lentelė). Nepaisant to, nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp ūminiu ir lėtiniu pankreatitu sergančių tiriamųjų, lyginant kūno svorį ir kūno masės indeksą: lėtiniu pankreatitu sergančiųjų svorio vidurkis buvo apie 10 kg mažesnis, lyginant su ūminiu pankreatitu sergančiais (atitinkamai $72,6 \pm 14,9$ kg ir $81,9 \pm 14,5$ kg; $p = 0,019$), KMI lėtine liga sergančiųjų taip pat buvo reikšmingai mažesnis ($26,5 \pm 4,9$ sergančių ūminiu ir $23,5 \pm 4,4$ sergančių lėtiniu pankreatitu grupėse; $p = 0,011$). Statistiškai reikšmingo skirtumo lyginant sveikus tiriamuosius su pankreatitu sirgusiais pagal svorį ir KMI nepastebėta.

11 lentelė. Demografinė galutinėje (antrojoje) duomenų analizėje dalyvavusių tiriamųjų statistika

		LP tiriamieji n = 26 (36,6 %)	ŪP tiriamieji n = 29 (48,8 %)	Sveiki tiriamieji n = 16 (22,5 %)	Bendra p reikšmė	p reikšmė tarp grupių: LP vs ŪP LP vs sveiki ŪP vs sveiki
Lytis, n (%)	Vyrai	22 (84,6 %)	24 (82,8 %)	8 (50 %)	0,021***	1,000***
	Moterys	4 (15,4 %)	5 (17,2 %)	8 (50 %)		0,032***
Amžius, metai M, (ribos)		45,5 (32–64)	40,5 (23–69)	42,7 (25–63)	0,176**	0,037*** 0,109* 0,472* 0,585**
Svoris, kg M, (ribos)		72,6 (52–102)	81,9 (59–133)	74,8 (56–102)	0,056**	0,019** 0,640* 0,147**
Ūgis, cm M, (ribos)		175,9 (160–190)	176,2 (160–188)	176,7 (164–190)	0,942*	0,860* 0,730* 0,845*
KMI, M, (ribos)		23,5 (17,6–36)	26,5 (18,8–41)	23,8 (19,2–30,1)	0,032**	0,011** 0,783* 0,112**

LP – lėtinis pankreatitas; ŪP – ūminis pankreatitas; M – vidurkis; *one-way ANOVA; **Kruskal Wallis; ***Chi-square testas.

Paryškinta statistiškai reikšminga p reikšmė (<0,05).

4.2. BENDROJO KRAUJO TYRIMO RODIKLIŲ POKYČIAI TARP TIRIAMŲJŲ

Įvertinus bendrojo kraujo tyrimo rodiklių pokyčius, rasti statistiškai reikšmingi skirtumai tarp grupių pagal leukocitų skaičiaus, neutrofilų absoliutaus ir santykinio kiekio kitimą ($p < 0,001$) ir vidutinę hemoglobino koncentraciją eritrocituose ($p < 0,05$).

Ryšciausias leukocitų kiekio padidėjimas stebėtas ūminiu kasos uždegimu sergančių pacientų grupėje ($11,4 \pm 3,9 \times 10^9/l$), be to stebėtas statistiškai reikšmingas skirtumas lyginant leukocitų skaičių ūminiu ir lėtiniu pankreatitu sergančių pacientų kraujyje ($p = 0,031$), lėtiniu ar ūminiu pankreatitu sergančių ir sveikų tiriamųjų kraujyje (atitinkamai $p < 0,001$ ir $p < 0,001$). Apskaičiuotas ryškus absoliutaus ir santykinio neutrofilų kiekio pokytis kraujyje lyginant visas tris grupes (atitinkamai $p < 0,001$ ir $p < 0,001$). Daugiausia, lyginant su nustatytomis rodiklio normos ribomis kraujyje, neutrofilų kiekis didėjo ūminiu pankreatitu sergančių tiriamųjų grupėje: absoliutus neutrofilų skaičius kraujyje buvo $8,8 \pm 3,8 \times 10^9/l$, santykinis – 76,8%. O lėtiniu pankreatitu sergančių ir sveikų tiriamųjų kraujyje neutrofilų kiekio vidurkiai atitiko normą. Tačiau ir absoliutus, ir santykinis neutrofilų kiekis sergant lėtiniu pankreatitu vidutiniškai buvo didesnis nei sveikų tiriamųjų (3 lentelė), todėl nustatytas statistiškai patikimas skirtumas tarp neutrofilų absoliutaus ir santykinio kiekio didėjimo lyginant ūminio ir lėtinio pankreatito, ūminio pankreatito kontrolinę ir lėtinio pankreatito bei kontrolinę grupes (visais atvejais $p \leq 0,005$) (12 lentelė).

Kur kas mažiau išreikšti skirtumai tarp tiriamųjų nustatyti lyginant hemoglobino koncentraciją, trombocitų kiekį ir vidutinę hemoglobino koncentraciją eritrocituose. Hemoglobino koncentracija kraujyje buvo statistiškai reikšmingai didesnė ūminiu pankreatitu sergančių tiriamųjų kraujyje lyginant su sergančiais lėtiniu pankreatitu (atitinkamai $146 \pm 15,2$ g/l ir $136,5 \pm 18,1$ g/l; $p = 0,022$), tačiau patikimo skirtumo lyginant sergančius su sveikais tiriamaisiais pagal Hgb koncentraciją nestebėta. O trombocitų skaičius buvo kur kas didesnis lėtiniu pankreatitu sergančių tiriamųjų kraujyje lyginant su ūminiu kasos uždegimu sergančiais tiriamaisiais, ir šis skirtumas buvo statistiškai patikimas (atitinkamai $264,3 \pm 104,7 \times 10^9/l$ ir $205,8 \pm 70,2 \times 10^9/l$; $p = 0,048$). Negana to, tik lėtinio pankreatito grupėje trombocitų skaičius kraujyje daliai pacientų viršijo normos ribas – Plt varijavo nuo 120 iki $518 \times 10^9/l$. Vis dėlto trombocitų skaičiaus skirtumas tarp kasos uždegimu sergančių ir sveikų tiriamųjų nebuvo statistiškai reikšmingas. MCH statistiškai patikimai skyrėsi lyginant

ūminiu pankreatitu sergančius ir sveikus tiriamuosius (atitinkamai $31,7 \pm 2,2$ pg ir $29,5 \pm 1,2$ pg; $p = 0,015$).

4.3. KRAUJO KREŠĖJIMO RODIKLIŲ POKYČIAI TARP TIRIAMŪJŲ

Nerasta jokie statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių lyginant aktyvuoto dalinio tromboplastino laiką (ADTL), protrombino laiką (SPA) ir tarptautinį normalizuotą santykį (INR) – visų rodiklių vidurkiai atitiko nustatytas normos ribas tiek ūminiu ir lėtiniu pankreatitu sergančių, tiek sveikų tiriamųjų grupėse (13 lentelė).

Vis dėlto apskaičiuoti ryškūs statistiškai reikšmingi skirtumai tarp grupių lyginant D-dimerų ir fibrinogeno koncentracijas kraujyje. Tiek ūminiu, tiek lėtiniu pankreatitu sergančių kraujyje D-dimerų ir fibrinogeno koncentracija viršijo normos ribas (atitinkamai $2169,5 \pm 2167,0$ $\mu\text{g/l}$ ir $5,8 \pm 1,9$ g/l; bei $886,4 \pm 1400,7$ $\mu\text{g/l}$ ir $4,6 \pm 1,3$ g/l), ir sergančių ūminiu kasos uždegimu grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnė lyginant su sergančiais lėtiniu uždegimu (atitinkamai $p < 0,001$ ir $p = 0,003$). Sveikų tiriamųjų kraujyje D-dimerų ir fibrinogeno koncentracija atitiko normą, todėl apskaičiuotas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp sveikų tiriamųjų ir ūminiu bei lėtiniu pankreatitu sergančių tiriamųjų lyginant grupes pagal minėtus rodiklius (atitinkamai $p < 0,001$ ir $p < 0,001$; bei $p = 0,001$ ir $p < 0,001$).

4.4. BIOCHEMINIŲ KRAUJO RODIKLIŲ POKYČIAI TARP TIRIAMŪJŲ

Įvertinus elektrolitų pokyčius tiriamųjų kraujyje paaiškėjo, jog ir sveikų, ir kasos uždegimu sergančiųjų natrio, kalio, kalcio ir chloro koncentracija atitiko normą, nors apskaičiuoti statistiškai patikimi skirtumai tarp sveikų tiriamųjų ir ūminiu pankreatitu sergančių – pastarojoje grupėje visų elektrolitų koncentracijų vidurkis buvo mažesnis lyginant su sveikais tiriamaisiais ($p < 0,05$). Toks pat skirtumas stebėtas lyginant kalio ir kalcio koncentracijos vidurkį lėtiniu ir ūminiu pankreatitu sergančiųjų kraujyje ($p < 0,05$) (14 lentelė).

Įvertinus fermentų koncentracijos pokyčius kraujyje, rasti statistiškai reikšmingi skirtumai tarp grupių. Lipazės ir p-amilazės koncentracijos kraujyje buvo kelis kartus didesnės nei normos riba sergančių ūminiu pankreatitu grupėje (atitinkamai $3887,5$ U/l ir $705,4$ U/l). Ūminiu pankreatitu sergančių tiriamųjų kraujyje lipazės koncentracija buvo reikšmingai didesnė lyginant ir su lėtiniu pankreatitu sergančiais, ir su sveikais tiriamaisiais ($p < 0,001$). Taip pat ir p-amilazės koncentracijos

vidurkis statistiškai patikimai didesnis buvo ūminiu nei lėtiniu pankreatitu sergančių ar sveikų tiriamųjų kraujyje ($p < 0,001$) (14 lentelė). Nors tiek lipazės, tiek p-amilazės koncentracija buvo didesnė lėtiniu pankreatitu sergančiųjų kraujyje lyginant su sveikais tiriamaisiais (atitinkamai $305,4 \pm 528,6$ U/l ir $126,7 \pm 247,4$ U/l lyginant su $45,6 \pm 49$ U/l ir $30,8 \pm 18,8$ U/l), tačiau šie skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi (atitinkamai $p = 0,587$ ir $p = 0,078$).

Statistiškai reikšmingas skirtumas nustatytas tarp visų trijų grupių ir pagal laktatdehidrogenazės ir C-reaktyvaus baltymo koncentraciją kraujyje. CRB koncentracijos vidurkis ryškiai didėjo tik sergančių ūminiu kasos uždegimu grupėje ($140,2 \pm 94,8$ mg/l), šiek tiek padidėjo lėtiniu pankreatitu sergančių ir atitiko normą sveikų tiriamųjų kraujyje (atitinkamai $38,4 \pm 52,9$ mg/l ir $0,7 \pm 0,7$ mg/l). Nepaisant to, statistiškai reikšmingas skirtumas stebėtas tiek tarp ūminiu ir lėtiniu pankreatitu sergančių, tiek tarp ūminiu pankreatitu sergančių ir sveikų, tiek tarp lėtiniu pankreatitu sergančių ir sveikų tiriamųjų (atitinkamai $p < 0,001$; $p < 0,001$ ir $p < 0,001$). Apskaičiavus laktatdehidrogenazės koncentracijos vidurkį paaiškėjo, kad visose trijose grupėse jie atitiko normą (14 lentelė), nors tiek lėtiniu, tiek ūminiu pankreatitu sergančiųjų kraujyje LDH koncentracijos svyravo iki ribų, didesnių už numatytąsias normas (atitinkamai $145\text{--}384$ U/l ir $150\text{--}1035$ U/l). Vis dėlto LDH koncentracijos vidurkis statistiškai skyrėsi tarp grupių lyginant ūminiu ir lėtiniu pankreatitu sergančius, lėtiniu pankreatitu sergančius ir sveikus, taip pat ūminiu pankreatitu sergančius ir sveikus tiriamuosius (atitinkamai $p = 0,074$; $p = 0,008$ ir $p < 0,001$).

12 lentelė. Bendrojo kraujo tyrimo rodiklių pokyčiai ir skirtumai tarp grupių

Kraujo rodiklis	LP tiriamieji n = 30	ŪP tiriamieji n = 44	Sveiki tiriamieji n = 16	Bendra p reikšmė	p reikšmė tarp grupių: LP vs ŪP LP vs sveiki ŪP vs sveiki
Leukocitų skaičius kraujyje, M±SD, x10 ⁹ /l	9,0 ± 3,3	11,4 ± 3,9	5,7 ± 0,8	<0,001**	0,031** <0,001** <0,001**
Absolūtus neutrofilų skaičius kraujyje, M±SD, x10 ⁹ /l	5,6 ± 2,8	8,8 ± 3,8	3 ± 0,6	<0,001**	0,001** <0,001** <0,001**
Santykinis neutrofilų kiekis kraujyje, M±SD, %	62,7 ± 12,3	76,8 ± 9,2	52,2 ± 7,4	<0,001**	<0,001** 0,005* <0,001**
Vidutinis trombocitų tūris, M±SD, fl	10,3 ± 0,8	10,8 ± 0,8	10,4 ± 1,1	0,205*	0,266 0,571 0,189
Hematokritas, M±SD, l/l	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0	0,167*	0,198 0,424 0,598
Hemoglobino koncentracija, M±SD, g/l	136,5 ± 18,1	146 ± 15,2	140,8 ± 10,3	0,045*	0,022* 0,543 0,072

Trombocitų skaičius kraujyje, M±SD, x10 ⁹ /l	264,3 ± 104,7	205,8 ± 70,2	234,7 ± 35,9	0,095**	0,048* 0,631 0,255
Vidutinis eritrocitų tūris, M±SD, fl	91,6 ± 6,5	91,2 ± 6,1	89,7 ± 3,7	0,477**	0,730 0,379 0,614
Vidutinė hemoglobino koncentracija eritrocituose, M±SD, pg	30,5 ± 2,2	31,7 ± 2,2	29,5 ± 1,2	0,041**	0,417 0,182 0,015**

LP – lėtinis pankreatitas; ŪP – ūminis pankreatitas; M – vidurkis; *one-way ANOVA; **Kruskal Wallis. Paryškinta statistiškai reikšminga p reikšmė (<0,05).

13 lentelė. Kraujo krešėjimo rodiklių skirtumai tarp grupių

Kraujo krešėjimo rodiklis	LP tiriamieji n = 30	ŪP tiriamieji n = 44	Sveiki tiriamieji n = 16	Bendra p reikšmė	p reikšmė tarp grupių: LP vs ŪP LP vs sveiki ŪP vs sveiki
SPA, M±SD, %	93,1 ± 14,1	99,3 ± 15,9	95,4 ± 16,4	0,442	0,217 0,775 0,369
INR, M±SD	1 ± 0,1	1 ± 0,1	1 ± 0,1	0,355	0,273 0,680 0,481
ADTL, M±SD, s	36,7 ± 4,4	37,2 ± 5,5	35,4 ± 3,6	0,415	0,492 0,425 0,115
Fibrinogenas, M±SD, g/l	4,6 ± 1,3	5,8 ± 1,9	2,8 ± 0,5	<0,001*	0,003* <0,001* <0,001*
D-dimerai, M±SD, µg/l	886,4 ± 1400,7	2169,5 ± 2167,0	136,6 ± 58,1	<0,001*	<0,001* 0,001* <0,001*

LP – lėtinis pankreatitas; ŪP – ūminis pankreatitas; M – vidurkis; SD – standartinis nuokrypis; INR – tarptautinis normalizuotas santykis, ADTL – aktyvintas dalinis tromboplastino laikas, SPA – protrombino laikas, *Kruskal Wallis. Paryškinta statistiškai reikšminga p reikšmė (<0,05).

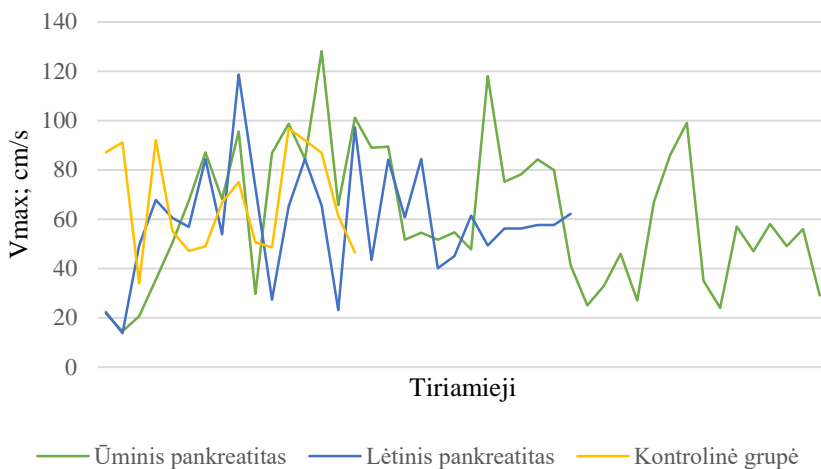
4.5. VARTŲ VENOS SISTEMOS KRAUJOTAKOS RODIKLIŲ SKIRTUMAI TARP GRUPIŲ

Tyrimo metu nustatyti statistiškai reikšmingi kraujagyslių skersmens skirtumai tarp lyčių. Pagrindinės vartų venos, dešinėsios ir kairiosios jos šakų skersmuo buvo mažesnis tarp moterų, lyginant su vyrais, visose trijose tiriamųjų grupėse (atitinkamai $p = 0,000$; $p = 0,022$ ir $p = 0,017$), reikšmingai mažesnis tarp moterų buvo pulsatiliškumo ir rezistentiškumo indeksas (atitinkamai $p = 0,011$ ir $p = 0,006$). V_{min} ir V_{mean} statistiškai reikšmingai didesni buvo tarp vyrų: atitinkamai $p = 0,006$ ir $p = 0,012$. Nėgana to, pagrindinės vartų venos skersmuo taip pat buvo mažesnis sveikų tiriamųjų, kontrolinėje, grupėje lyginant su sergančiais kasos (lėtiniu ar ūminiu) uždegimu ($p = 0,003$), tačiau tai neturėjo reikšmingos įtakos kraujotakos greičio skirtumams tarp grupių.

Nerasta jokios reikšmingos įtakos kraujotakos greičio parametrų pagal bendrojo kraujo tyrimo, krešėjimo ar biocheminio kraujo tyrimo rodiklius bendrai ar atskirose tiriamųjų grupėse ($p > 0,05$). Taip pat nerasta ryšio tarp arterinio kraujo spaudimo (sistolinio ir diastolinio) ir širdies susitraukimų dažnio bei vartų venos ir jos šakų kraujotakos greičio.

4.5.1. DIDŽIAUSIAS KRAUJOTAKOS GREITIS SISTOLĖS METU

Lyginant didžiausią kraujotakos greitį sistolės metu per 4–6 s (V_{max}) pagrindiniame vartų venos kamiene, neaptikta statistiškai reikšmingo skirtumo lyginant atskiras tiriamųjų grupes ($p = 0,584$). V_{max} pagrindinėje vartų venoje pirmojo ištyrimo (įtraukimo į tyrimą) metu buvo mažesnis lėtinio pankreatito grupėje lyginant su ŪP sergančiais ar sveikais tiriamaisiais, tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (9 pav.). Per antrą ir trečią vizitus reikšmingo skirtumo tarp V_{max} grupėse taip pat neaptikta. Statistiškai reikšmingai V_{max} rodiklis nesiskyrė kiekvienoje grupėje lyginant pirmąjį, antrąjį ir trečiąjį etapą. Ūminis lengvo laipsnio pankreatitas neturėjo reikšmingos įtakos V_{max} – rodiklis nebuvo pakitęs lyginant su sveikais asmenimis per pirmą ištyrimą ir nekito (nei mažėjo, nei didėjo) vėliau. Vertinant V_{max} dešiniojoje vartų venos šakoje, nerasta statistiškai patikimo skirtumo tarp grupių kiekvieno ultragarsinio tyrimo metu ar atskirose grupėse lyginant pirmąjį, antrąjį ir trečiąjį vizitus. Tokie patys rezultatai gauti ir įvertinus V_{max} kairiojoje vartų venoje lyginant atskiras tiriamųjų grupes ar atskirus ištyrimus toje pačioje tiriamųjų grupėje (15 lentelė).



9 pav. Pagrindinės vartų venos Vmax atskirose tiriamųjų grupėse pirmojo ištyrimo metu (n = 90) (p = 0,584).

4.5.2. REZISTENTIŠKUMO INDEKSAS

Įvertinus rezistentiškumo indekso pokyčius bendrame vartų venos kamieno, nerasta statistiškai reikšmingo RI skirtumo atskirose tiriamųjų grupėse pirmo, antro ir trečio ištyrimo metu. Negana to, bendrojo vartų venos kamieno RI statistiškai nesiskyrė ir lyginant skirtingas tiriamųjų grupes: RI buvo vienodas pirmojo ištyrimo metu (n = 90) visose tiriamosiose grupėse (p = 0,212). Per paskutinį ištyrimą (po 6 mėnesių nuo įtraukimo į tyrimą pradžios; n = 71) RI vidurkis visose trijose grupėse taip pat buvo vienodas: $0,4 \pm 0,2$ cm/s ūminio pankreatito, $0,4 \pm 0,2$ cm/s lėtinio pankreatito ir $0,4 \pm 0,2$ cm/s kontrolinėje grupėse (p = 0,929). Taip pat statistiškai reikšmingo skirtumo nerasta skaičiuojant RI dešiniojoje ir kairiojoje vartų venose: rezistentiškumo indeksas reikšmingai nesiskyrė lyginant tiriamųjų grupes. Ir nors RI statistiškai reikšmingai sumažėjo ūminio pankreatito grupėje po pusės metų lyginant tiek su lėtiniu pankreatitu sergančiais tiriamaisiais (p = 0,003), tiek su sveikais tiriamaisiais (p = 0,024) dešiniojoje vartų venoje, tačiau šis reikšmingas skirtumas aptiktas tik vienoje vartų venos sistemos šakoje tik vieno (t. y. paskutinio) ištyrimo metu. Negana to, nei dešinėsios, nei kairiosios vartų venos RI dinamikoje nekito, t. y. nedidėjo ir nemažėjo tiriant ūminiu ar lėtiniu pankreatitu sergančius tirimuosius pakartotinai (16 lentelė).

14 lentelė. Biocheminių kraujo rodiklių pokyčiai tarp tiriamųjų

Biocheminis kraujo rodiklis	LP tiriamieji n = 30	ŪP tiriamieji n = 44	Sveiki tiriamieji n = 16	Bendra p reikšmė	p reikšmė tarp grupių: LP vs ŪP LP vs sveiki ŪP vs sveiki
Natrio koncentracija kraujyje, M±SD, mmol/l	140,4 ± 4,4	138,8 ± 3,2	141,3 ± 2,1	0,041*	0,213 0,376 0,046*
Kalio koncentracija kraujyje, M±SD, mmol/l	4,5 ± 0,7	4,2 ± 0,4	4,4 ± 0,5	0,039*	0,032* 0,548 0,041*
Chloro koncentracija kraujyje, M±SD, mmol/l	102,6 ± 3,1	102,1 ± 4,9	104,1 ± 1,5	0,015**	0,329 0,117 0,027**
Kalcio koncentracija kraujyje, M±SD, mmol/l	2,2 ± 0,4	2,1 ± 0,4	2,4 ± 0,1	0,005**	0,007** 0,388 0,033**
Lipazės koncentracija kraujyje, M±SD, U/l	291,5 ± 627,7	3491,0 ± 5569,9	46,9 ± 57	<0,001**	<0,001** 0,533 <0,001**
p-amilazės koncentracija kraujyje, M±SD, U/l	123,0 ± 210,6	708,3 ± 1023,3	30,5 ± 21,1	<0,001**	<0,001** 0,029** <0,001**

CRB koncentracija kraujyje, M±SD, mg/l	38,4 ± 52,9	140,2 ± 94,8	0,7 ± 0,7	<0,001**	<0,001**
LDH koncentracija kraujyje, M±SD, U/l	202,1 ± 50,5	249,0 ± 140,6	168,5 ± 22,2	<0,001**	<0,001**

LP – lėtinis pankreatitas; ŪP – ūminis pankreatitas; M – vidurkis; SD – standartinis nuokrypis; *one-way ANOVA; **Kruskal Wallis. Paryškinta statistiškai reikšminga p reikšmė (<0,05).

15 lentelė. Vmax rodiklio pokyčiai

Vartų sistemos šaka	Ištyrimas	LP tiriamieji	ŪP tiriamieji	Sveiki tiriamieji	Bendra p reikšmė	p reikšmė tarp grupių:
						LP vs ŪP LP vs sveiki ŪP vs sveiki
Vartų vena	Pirmas, M±SD, cm/s	59,4 ± 22,9	61,6 ± 28,1	67,5 ± 21	0,584	0,835 0,313 0,380
	Antras, M±SD, cm/s	61,9 ± 27,4	62,7 ± 19,2	65,7 ± 13,9	0,797	0,993 0,850 0,837
	Trečias, M±SD, cm/s	63,7 ± 21,3	68,2 ± 24,1	60,8 ± 20,6	0,496	0,416 0,540 0,496

Dešinioji vartų venos šaka	Pirmas, M±SD, cm/s	39,1 ± 18,1	46,5 ± 24,1	44 ± 23,8	0,603	0,299 0,740 0,740
	Antras, M±SD, cm/s	45,7 ± 19	41,7 ± 14,9	42,8 ± 26,6	0,559	0,440 0,374 0,559
	Trečias, M±SD, cm/s	40,4 ± 28,1	42,3 ± 21,8	43 ± 22	0,797	0,515 0,635 0,797
Kairioji vartų venos šaka	Pirmas, M±SD, cm/s	21,1 ± 8,7	23,4 ± 8,3	20 ± 7,3	0,265	0,151 0,831 0,239
	Antras, M±SD, cm/s	19,9 ± 8,9	17 ± 6,1	22,5 ± 9,6	0,124	0,251 0,342 0,124
	Trečias, M±SD, cm/s	18,3 ± 6,2	20,5 ± 10,9	21,2 ± 9,6	0,851	0,942 0,635 0,851

LP – lėtinis pankreatitas; ŪP – ūminis pankreatitas; M – vidurkis; SD – standartinis nuokrypis

16 lentelė. Rezistentiškumo indekso kitimas ir skirtumai tarp grupių

Vartų sistemos šaka	Ištyrimas	LP tiriamieji n = 26	ŪP tiriamieji n= 29	Sveiki tiriamieji n = 16	Bendra p reikšmė	p reikšmė tarp grupių: LP vs ŪP LP vs sveiki ŪP vs sveiki
Vartų vena	Pirmas, M±SD	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,212	0,761 0,186 0,077
	Antras, M±SD	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,1	0,565	0,321 0,416 0,565
	Trečias, M±SD	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,929	0,828 0,663 0,929
Dėšinioji vartų venos šaka	Pirmas, M±SD	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,1	0,195	0,091 0,344 0,347
	Antras, M±SD	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,124	0,427 0,269 0,124
	Trečias, M±SD	0,5 ± 0,2	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,2	0,002	0,003 1,000 0,024

Kairioji vartų venos šaka	Pirmas, M±SD	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,2	0,700	0,919
						0,468
						0,434
	Antras, M±SD	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,2	0,4 ± 0,1	0,461	0,377
						0,830
						0,461
	Trečias, M±SD	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,557	0,985
						0,691
						0,561

17 lentelė. Vidutinio kraujotakos greičio (Vmean) pokyčiai

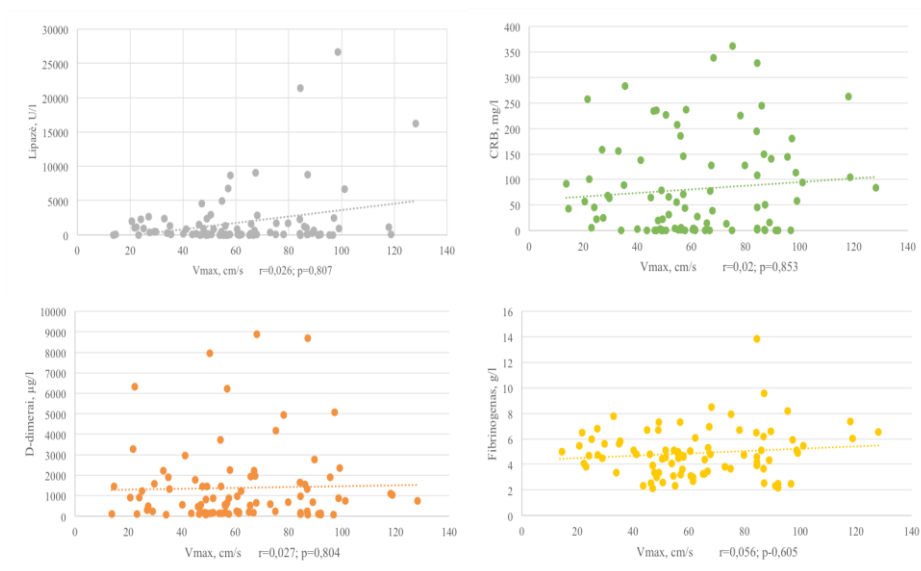
Vartų sistemos šaka	Ištyrimas	LP tiriamieji n= 26	ŪP tiriamieji n = 29	Sveiki tiriamieji n = 16	Bendra p reikšmė	p reikšmė tarp grupių:
						LP vs ŪP
						LP vs sveiki
						ŪP vs sveiki
Vartų vena	Pirmas, M±SD, cm/s	21,2 ± 8,1	21,4 ± 8,1	24,5 ± 8,2	0,352	0,888
						0,180
						0,192
	Antras, M±SD, cm/s	22,4 ± 8,4	22,3 ± 5,9	25,4 ± 4,5	0,295	0,997
						0,377
						0,317

	Trečias, M±SD, cm/s	23 ± 7,6	24,2 ± 8,9	23,2 ± 7,2	0,883	0,772 0,937 0,883
Dešinioji vartų venos šaka	Pirmas, M±SD, cm/s	14,8 ± 6,7	15,9 ± 7,0	16,4 ± 8,1	0,787	0,509 0,627 0,993
	Antras, M±SD, cm/s	17,6 ± 7,3	17,4 ± 5,8	15,6 ± 7,1	0,622	0,992 0,637 0,687
	Trečias, M±SD, cm/s	14,9 ± 9,1	18,2 ± 7,4	16,2 ± 6,9	0,459	0,434 0,874 0,737
Kairioji vartų venos šaka	Pirmas, M±SD, cm/s	7,1 ± 2,8	8,0 ± 2,9	7,4 ± 2,5	0,380	0,167 0,627 0,547
	Antras, M±SD, cm/s	6,9 ± 2,4	6,4 ± 2,2	8,4 ± 3,4	0,082	0,604 0,118 0,082
	Trečias, M±SD, cm/s	6,8 ± 2,3	7,1 ± 3,6	7,9 ± 2,9	0,438	0,800 0,304 0,438

4.6. ŠAŠAJA TARP BIOCHEMINIŲ KRAUJO RODIKLIŲ IR VARTŲ VENINĖS SISTEMOS KRAUJOTAKOS GREIČIO

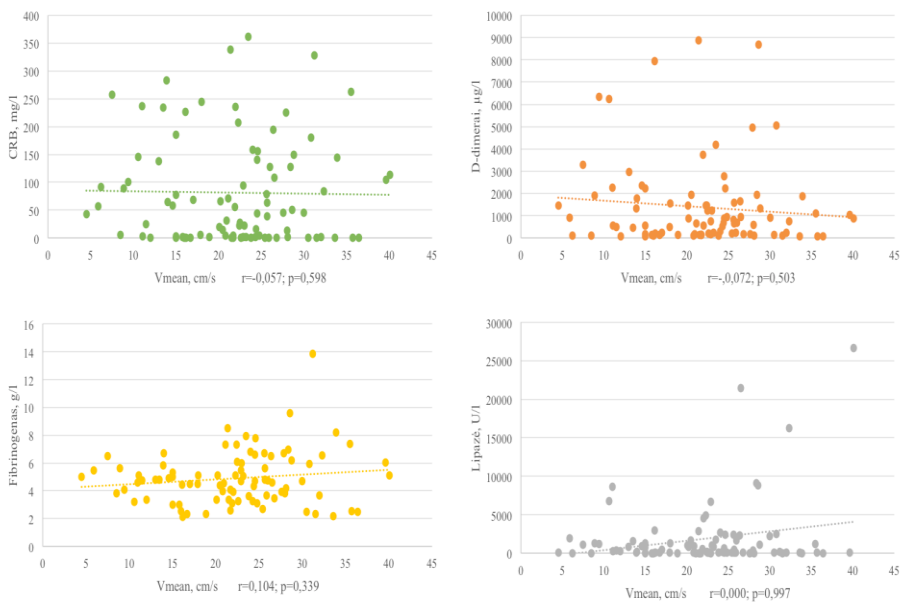
Apskaičiavus sąsają tarp biocheminių kraujo rodiklių ir maksimalaus ir vidutinio kraujotakos greičių vartų venose, statistiškai reikšmingo ryšio neaptikta.

Nors nerasta reikšmingo maksimalaus kraujotakos greičio sistolės metu (V_{max}) pokyčio sergant ūminiu ir lėtiniu pankreatitu nė vieno ištyrimo metu, atskirai įvertinta ar biocheminiai pokyčiai (lipazės, fibrinogeno, D-dimerų, CRB ir LDH koncentracija) yra susiję su V_{max} vartų veninėje sistemoje. Nerasta statistiškai reikšmingo ryšio tarp V_{max} ir minėtų laboratorinių rodiklių pagrindinėje vartų venoje ir dešiniojoje jos šakoje, bet aptikta labai nedidelė koreliacija tarp lipazės koncentracijos ir V_{max} kairiojoje vartų venoje ($r = 0,233$; $p = 0,028$), tačiau kiti biocheminiai rodikliai neturėjo įtakos V_{max} kairiojoje vartų venos šakoje ($p > 0,05$) (11 pav.).



11 pav. Ryšys tarp biocheminių kraujo rodiklių ir V_{max} pagrindinėje vartų venoje

Taip pat apskaičiuotas ryšys tarp biocheminių kraujo rodiklių ir vidutinio kraujotakos greičio vartų veninėje sistemoje. Nors tiek lipazės, tiek fibrinogeno, D-dimerų, CRB ir LDH koncentracija statistiškai reikšmingai didėjo sergant kasos audinio uždegimu, o sergant ūminiu pankreatitu taip pat reikšmingai lenkė lėtiniu pankreatitu sergančiųjų, tai neturėjo jokios įtakos Vmean nei pagrindinėje vartų venoje, nei kairiojoje ar dešiniojoje jos šakose ($p > 0,05$) (12 pav.).



12 pav. Ryšys tarp biocheminių kraujo rodiklių ir Vmean pagrindinėje vartų venoje

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Nors vartų venos trombozė yra gan reta kraujagyslinė patologija, tai pats dažniausias kepenų kraujotakos sutrikimas. Be to, manoma, kad VVT dažnis populiacijose yra didesnis, nei manyta anksčiau [130]. Iki šiol nėra visiškai aiški ligos patogenezė, vis daugiau tyrimų įrodo, kad vartų venos trombai susiformuoti įtakos turi kelių etiologinių veiksnių sąveika [149]. Nors 60–70 proc. vartų venos trombozės atvejų randama viena ar kelios prokoaguliacinės būklės, net 30–40 proc. atvejų susiję su vietiniais veiksniais, kurių vienas ir pankreatitas [131–133, 140, 229]. Lėtinis pankreatitas, kaip atskiras etiologinis veiksnys, vartų venos trombozės išsivystymą sąlygoja dažniau nei ūminis pankreatitas [174]. Atliktų tyrimų duomenimis, trombozė aptinkama vėlesnėse lėtinio pankreatito stadijose, kai kasos (dažniausiai uodegos) pseudocista mechaniškai spaudžia vartų veninės sistemos kraujagysles, sutrikdo kraujo tėkmę, sukelia stazę, o galiausiai ir trombo formavimąsi [230]. Kita galima vartų venos trombozės priežastis esant lėtiniam pankreatitui – tai būklės paūmėjimas, arba ūminio pankreatito išsivystymas, kai ūminis uždegiminis atsakas lemia prokoaguliacinės būklės aktyvumą ar kraujagyslės endotelio pažeidimą proteolitiniais fermentais. Nors ūminis pankreatitas skiriamas kaip vietinis vartų venos trombozės etiologinis veiksnys, daugumos retrospektyvinių ar prospektyvinių tyrimų duomenimis, tik sunkus ūminis pankreatitas (ypač esant kasos audinio nekrozei) reikšmingai susijęs su vartų venos trombozės vystymusi [62, 168, 169].

Šio mokslinio tyrimo metu tirtos trys atskiros tiriamųjų grupės: (a) pacientai, kuriems diagnozuotas ūminis lengvo laipsnio pankreatitas, (b) pacientai, kuriems diagnozuotas lėtinis pankreatitas nesant ligos paūmėjimo požymių ir (c) sveiki savanoriai, sudarę kontrolinę grupę. Tyrimo metu vertinta vartų veninės sistemos kraujotaka spalviniu ir spektriniu UG tyrimu su Doplerio režimu, kraujotakos pokyčiai įtraukimo į tyrimą metu, praėjus trims ir šešioms mėnesiams nuo pirmojo ištyrimo. Tirta, ar kasos uždegimas turi akivaizdžios įtakos kraujotakos pokyčiams vartų veninėje sistemoje, ar formuojasi stazė, priesieniniai trombai, ar kinta kraujo tėkmės greitis sergant nekomplikuotu ūminiu ar „stabiliu“ lėtiniu pankreatitu. Tyrimo pradžioje atlikti laboratoriniai ir biocheminiai tyrimai siekiant įvertinti, ar aptikti kraujotakos pokyčiai yra nulemti laboratorinių pokyčių tiriamųjų kraujyje.

Skirtingai nei daugelyje vartų venos trombozės vertinusių tyrimų, šio tyrimo tikslas buvo ne įvertinti rizikos faktorius jau įvykus trombozei, o nustatyti minimalius kraujotakos pokyčius, kurie galėtų lemti vėlesnę

trombozės išsivystymą. Nėgana to, tyrimui pasirinkti tik ūminiu lengvo laipsnio pankreatitu sergantys asmenys. Tą lėmė du veiksniai: pirma, apie 80 proc. visų ūminių pankreatitų yra lengvos eigos, taigi sudaro didžiąją ŪP sergančių populiacijos dalį; antra, gerai žinoma, kad ūminis sunkaus laipsnio komplikotas pankreatitas susijęs su didesne trombozės rizika ne tik dėl kasos uždegimo, bet ir dėl išsivysčiusio sisteminio uždegiminio atsako sindromo, koaguliacinės sistemos pokyčių, mechaninio aplinkinių audinių spaudimo; lengvo laipsnio ūminio pankreatito įtaka kraujotakai iki šiol jokiam moksliniame tyrime nebuvo tirta. Norint kuo objektyviau įvertinti kraujotakos pokyčius vartų veninėje sistemoje minėtose pacientų grupėse, pasirinkti labai aiškūs ir detalūs neįtraukimo į tyrimą kriterijai – neįtraukti pacientai, sergantys ar anamnezėje sirgę būklėmis, kurios priskiriamos prie vartų venos trombozės rizikos veiksnių.

Kraujo tėkmė – tai kraujo kiekis, pratekantis tam tikroje kraujagyslių sistemos vietoje per nurodytą laiką, ir išreiškiama formule: $Q = VA$, kur Q yra tėkmė, V – greitis, A – kraujagyslės skerspjūvio plotas. Kraujotakos greitis yra atvirkščiai proporcingas kraujagyslių skerspjūvio plotui. Pritaikius Darcy dėsnį, kraujo tėkmę galima išreikšti ir kita lygtimi: $Q = \Delta P/R$, kur ΔP yra spaudimo skirtumas tarp dviejų kraujagyslės galų, o R – kraujagyslės sienelės rezistentiškumas (pasipriešinimas skysčio tekėjimui). Kuomet kraujagyslės spindis mažėja, pasipriešinimas didėja, o kraujo tėkmė lėtėja. Kraujo tėkmė ir kraujotakos greitis yra lemiami daugybės veiksnių, tokių kaip širdies darbas, kraujagyslių talpa, kraujo tūris ir klampumas, kraujagyslių ilgis ir diametras. Poiseuille dėsnis apibūdina sąsają tarp kraujo tėkmės ir kitų veiksnių [231]. Kraujo tėkmė ir arterinis kraujo spaudimas susiję eksponentiškai. Padidėjęs AKS ne tik lemia padidėjusią jėgą, kuria kraujas teka kraujagyslėmis, tačiau ir plečia kraujagysles, dėl ko mažėja kraujagyslių rezistentiškumas. Pastarasis yra tiesiogiai proporcingas kraujo klampumui ir kraujagyslės ilgiui – bent vieno šių rodiklių didėjimas susijęs su padidėjusiu rezistentiškumu ir lėtesne kraujo tekme. Kraujagyslės spindis taip pat turi įtakos rezistentiškumui – kuo didesnis kraujagyslės diametras, tuo greitesnė kraujo tėkmė. Mažėjant kraujo tūriui, mažėja ir AKS bei kraujo tėkmė. AKS priklauso nuo širdies darbo ir bendro periferinio rezistentiškumo – bet kurio šių dėmenų padidėjimas lemia padidėjusį AKS. Esant pastoviam periferiniam rezistentiškumui, padidėjęs AKS lemia padidėjusią kraujo tėkmę ir kraujotakos greitį. Šiame tyrime matuoti tik kraujotakos greičiai, tačiau ne skerspjūvio plotas ar kraujagyslės ilgis. Visos tirtos vartų venos kraujagyslės buvo laisvos kiekvieno UG tyrimo metu. Kraujotaka vertina kraujagyslės vidurinėje dalyje, kaskart stebėta laminarinė

kraujo tėkmė – kuomet kraujo srovė pagal greitį pasiskirsto į sluoksnius, kurie teka paraleliai kraujagyslės sienai. Prie pat sienos, kur trinties jėgos didžiausios, kraujo tėkmės greitis mažiausias, centre trinties jėgos mažiausios, todėl kraujotakos greitis didžiausias. Perret su kolegomis įrodė kad kraujo tėkmės greitis kraujagyslėje glaudžiai susijęs su širdies darbu – suintensyvėjus širdies išmetimo funkcijai, didėja kraujotakos greitis, ir atvirkščiai. Didžiausias sistolinis kraujotakos greitis reikšmingai koreliavo su sistoliniu AKS, jei jis svyravo nuo 135 iki 160 mmHg, tačiau nestebėta jokios AKS įtakos kraujotakos greičiui, jei sistolinis AKS buvo mažesnis nei 135 mmHg ar didesnis nei 160 mmHg [232]. Tai matyti ir šio tyrimo rezultatuose – vidutinis sistolinis AKS buvo mažesnis nei 135 mmHg visose trijose tiriamųjų grupėse ir sistolinis AKS nekoreliavo su kraujotakos greičiu vartų venose. Kraujo klampumas taip pat lemia kraujotakos greitį, vis dėlto šiame tyrime tirti tik lengvu ŪP ir LP be paūmėjimo sirgę pacientai, neturėję klinikinių šoko ar sunkios hipovolemijos požymių, nesirgę jokia kepenų liga, galėjusia lemti hipoalbuminemią. Struktūrinių kepenų pakitimų įtraukimas į atmetimo į tyrimą kriterijus taip pat lėmė minimalius vartų venų talpų skirtumus tarp tiriamųjų – tai yra kraujagyslių gebą plėstis, nes kepenų fibrozė ar židiniai kepenų dariniai gali spausti kraujagysles ir riboti jų talpumo savybes.

Tiriamųjų grupės šiam tyrimui pasirinktos gan homogeniškos, todėl gauti patikimi rezultatai lyginant kraujotakos parametrus. Visos trys tiriamųjų grupės buvo homogeniškos pagal amžių, ūgį ir svorį. ŪP ir LP sergančiųjų grupės reikšmingai nesiskyrė ir pagal lytį – daugiau nei 80 proc. tiriamųjų abiejose grupėse sudarė vyrai. Tai sutampa su kitų autorių duomenimis – statistiškai reikšmingai dažniau pankreatitas (tiek ūminis, tiek lėtinis) diagnozuojamas vyrams [6, 84, 85]. 84 proc. tiriamųjų Rebours tyrime sudarė vyrai [162], taip pat ir Amerikos kasos asociacijos duomenimis, vyrai serga 1,5–3 kartus dažniau nei moterys [108]. KMI statistiškai reikšmingai mažesnis buvo LP sergančiųjų grupėje ($p = 0,011$), tačiau reikšmingai nesiskyrė tarp kontrolinės ir ŪP grupių. Kadangi tyrimui atrinkti tik tie pacientai, kuriems anksčiau diagnozuotas lėtinis pankreatitas, ir aptikti neabejotini LP simptomai ir požymiai, šių tiriamųjų LP yra jau pažengusios stadijos, taigi prastesnis maisto medžiagų pasisavinimas dėl egzokrininės funkcijos sutrikimo, kartu mažesnis ir KMI. Net 82,8 proc. tiriamųjų ŪP grupėje liga buvo toksinės-metabolinės kilmės – sukelta nesaikingo alkoholio vartojimo. Tai sutampa su literatūromis duomenimis, nurodančiais, kad alkoholis yra viena iš dviejų vyraujančių ŪP priežasčių [8, 232]. Tai iš esmės lėmė, kodėl tiek daug tiriamųjų neįtraukti į tolimesnį

ištyrimą – didžioji dalis į kartotinius ištyrimus neatvyko, nors apie vizitą kaskart buvo primenama asmeniškai susisiekiant.

5.1. SVEIKŲ TIRIAMŪJŲ VARTŲ VENOS KRAUJOTAKOS PARAMETRAI

Nors literatūroje yra nemažai duomenų, vertinančių vien tik sveikų asmenų vartų venos kraujotaką ir jos pokytį atliekant įvairius mėginčius arba kaip kontrolinę grupę tam tikruose moksliniuose tyrimuose, Lietuvoje iki šiol nebuvo atlikta tyrimų ir duomenys apie sveikų lietuvių kraujotakos parametrus vartų veninėje sistemoje nebuvo skelbti. Todėl norint turėti patikimus duomenis, su kuriais galima būtų lyginti LP ir ŪP sergančiųjų grupes, pirmiausia įvertinta sveikų tiriamųjų kraujotaka. Literatūros duomenimis, įprastas vidutinis kraujotakos greitis (V_{mean}) vartų venos kamieno yra 20–40 cm/s [233]. Šio mokslinio tyrimo metu gauti duomenys atitinka literatūros duomenis: sveikų tiriamųjų V_{mean} vidurkis visų trijų matavimų metu reikšmingai nesiskyrė ir buvo 23,2–25,4 cm/s. Panašūs rezultatai gauti ir kituose tyrimuose: Chuo, tyrusio 48 sveikus savanorius, duomenimis, V_{mean} buvo $21,17 \pm 8,15$ cm/s [249]; Bolci ir bendraautorių duomenimis – 32,15 cm/s [233]. Kadangi dešinioji ir kairioji vartų venos yra pagrindinės vartų venos šakos, o pirmiau atsišakoja dešinioji ir tik nuo jos – kairioji šaka, todėl ir kraujotakos greitis atitinkamai yra mažesnis: V_{mean} dešiniojoje vartų venoje buvo 15,6–16,4 cm/s, kairiojoje – 7,4–8,4 cm/s. Vis dėlto mūsų tyrimo metu gauti duomenys sutapo ne su visų autorių duomenimis: Brown ir bendraautorių duomenimis, sveikų jaunų asmenų vartų venos kamieno V_{mean} buvo $12,32 \pm 5,9$ cm/s [190], Stankovic duomenimis – 10 ± 2 cm/s [235]. Analizuojant kitų autorių duomenis, sveikų asmenų V_{mean} taip pat buvo <15 cm/s [235, 236]. Vis dėlto sutariama, kad mažesnis nei 16 cm/s vidutinis kraujotakos greitis vartų venoje rodo stazę minėtoje kraujagyslėje ir didelę vartų venos trombozės riziką [232]. Zocco ir bendraautorių tyrimo metu taip pat nustatyta, kad vidutiniam vartų venos tėkmės greičiui sumažėjus <15 cm/s, VVT rizika yra 47,8 proc. lyginant su 2 proc. rizika, jei kraujotakos greitis daugiau nei 15 cm/s [237]. Afif tyrime, lyginant kepenų kraujotakos pokyčius kepenų ciroze sergančių ir sveikų tiriamųjų grupėse, rastas statistiškai reikšmingai mažesnis V_{mean} kepenų cirozės (KC) grupėje – jis buvo $13,9 \pm 7,6$ cm/s ($p < 0,001$) [238]. Anand ir bendraautorių duomenimis, net 62 iš 70 pacientų, sergančių ar įtariamų sergant portine hipertenzija, vidutinis vartų venos kraujotakos greitis buvo <10 cm/s, iš jų trisdešimčiai nustatyta kavernoma, o dešimčiai trombas vartų venoje [239]. Visi šie tyrimai patvirtina bendrą

<16cm/s vidutinio greičio sulėtėjimą vartų venoje kaip reikšmingą stazės minėtoje kraujagyslėje požymį. Tai ir buvo šio tyrimo atspirties taškas, vertinant ŪP ir LP metu (ne)atsiradusius pokyčius vartų veninėje sistemoje ar VVT riziką minėtiems pacientams.

Šio tyrimo metu Vmax, Vmean ar RI, kaip ir kiti vartų venos kraujotakos parametrai, nepriklausė nuo tiriamųjų amžiaus, tačiau rasta reikšmingų skirtumų tarp lyčių: stebėtas reikšmingai mažesnis vartų venos ir jos šakų skersmuo tarp moterų visose trijose tiriamųjų grupėse ($p = 0,000$; $p = 0,022$ ir $p = 0,017$). Tikėtina, kad kaip tik dėl platesnio skersmens, vidutinis ir minimalus kraujotakos greitis tarp vyrų buvo reikšmingai didesnis – atitinkamai $p = 0,006$ ir $p = 0,012$. Brown, tirdamas sveikus 18–58 metų savanorius, taip pat neaptiko reikšmingo skirtumo tarp lyčių lygindamas vartų venos Vmean [190], Stankovic nerado koreliacijos su sveikų tiriamųjų amžiumi [234]. Chuo duomenimis, nei lytis, nei amžius neturėjo reikšmingos įtakos vartų venos kraujotakos greičiui (atitinkamai $p = 0,73$ ir $p = 0,51$) ar venos skersmeniui ($p = 0,93$ ir $p = 0,11$) [224]. Visų minėtų autorių tirti tik sveiki savanoriai, šio tyrimo metu į lyčių analizę įtraukti visi tiriamieji – sveiki, sergantys ūminiu ar lėtiniu pankreatitu.

5.2. VARTŲ VENINĖS SISTEMOS KRAUJOTAKOS POKYČIAI ESANT LENGVO LAIPSNIO ŪMINIAM PANKREATITUI

Atliekant šį tyrimą pagrindiniai vartų venos ir jos šakų kraujotakos rodikliai vertinti ŪP epizodo metu (diagnozavus ligą) bei trys ir šeši mėnesiai po išgijimo. Stebėta, ar ūminis, bet lengvas kasos audinio uždegimas turi įtakos vartų venos kraujotakos pokyčiams ir ar tie pokyčiai išlieka / ryškėja praėjus keliems mėnesiams po išgijimo. Nors, literatūros duomenimis, sunkus ir ypač nekrotizuojantis pankreatitas dažniau sukelia VVT, numanoma trombozės patogenezė ŪP metu yra labai plati. Įtakos turėti gali tesioginis uždegiminis procesas, kraujagyslės sienelės intimos pažeidimas, proteolitinių fermentų poveikis kraujagyslės sienelėms, kurios silpnėja ir formuojasi stazė [50, 166, 176, 177, 240]. Tai leidžia daryti prielaidą, kad ir lengvo laipsnio kasos uždegimas gali turėti įtakos kraujagyslių sienelėms ar kraujo stazei jose.

Deja, šio mokslinio tyrimo metu jokių statistiškai reikšmingų pokyčių vartų venos kraujotakoje sergant lengvo laipsnio ŪP neaptikta. Taip pat net esant ūminiam ligos epizodui nenustatyta priesieninių trombų, kraujo stazės ar fliuktuacijos, juo labiau spindį obturuojančių trombų – nei pagrindiniame vartų venos kamiene, nei kairiojoje ar dešiniojoje jo šakose. Kraujotakos

greitis statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo sveikų tiriamųjų: V_{max} buvo $61,6 \pm 28,1$ cm/s lyginant su $67,5 \pm 21$ cm/s sveikiems tiriamiesiems ($p = 0,380$); V_{mean} buvo $21,4 \pm 8,1$ cm/s lyginant su $24,5 \pm 8,2$ cm/s sveikiems tiriamiesiems ($p = 0,192$) pirmojo ištyrimo metu. Nėgana to, nebuvo jokio reikšmingo skirtumo tarp kraujotakos greičio per pirmą, antrą ir trečią vizitą (nei tarp kraujotakos greičio ŪP tiriamųjų grupėje, nei lyginant parametrus su sveikais tiriamaisiais) ($p > 0,05$). Taip pat neaptikta reikšmingų skirtumų lyginant kraujotakos greitį dešinėje ir kairėje vartų venos šakose. Kadangi rezistentiškumo indeksas, vertinantis kraujagyslės pasipriešinimą pratenkančio kraujo srovei, automatiškai skaičiuojamas pagal išmatuotą kraujotakos greitį, natūralu, kad taip pat nerasta reikšmingo skirtumo tarp RI nei skirtingų ištyrimų metu, nei lyginant su sveikais tiriamaisiais esant ūmiam ligos epizodui. Deja, nėra literatūros duomenų, su kuriais galėtume palyginti kraujotakos greitį sergant lengvo laipsnio ūminiu pankreatitu.

Nors iki šiol jokie tyrėjai nevertino vartų venos kraujotakos pokyčių sergant tik lengvo laipsnio ŪP, vis dėlto literatūroje aprašyta ūmios, dažniausiai praeinančios, vartų venos trombozės atvejų, susijusių su lengvo laipsnio kasos uždegimu. Taivane aprašytas atvejis, kai 33 metų vyrui atliekant kompiuterinę tomografiją ūminio pankreatito metu (kadangi visi uždegiminiai kraujo rodikliai ir kasos fermentai atitiko normą, o skausmo pobūdis – ūminio pankreatito simptomus, pagal visuotines rekomendacijas atliktas vaizdinis diagnostinis tyrimas) atsitiktinai aptiktas vartų venos trombas kartu su peripankreatine skysčio sankaupa ir ascitu. Skirtas tik simptominis ŪP gydymas, antikoagulantai neskirti. Po 2 mėnesių dėl panašaus skausmų priepuolio atlikus vaizdinius tyrimus, trombo vartų venoje neaptikta. Autoriai teigė, kad labiausiai tikėtina priežastis buvo ŪP, nes visi kiti laboratoriniai tyrimai atitiko normą, o trombas rezorbavosi savaime, ir daryta prielaida, kad patogenezėje didžiausią įtaką turėjo pakitusi fibrinolizės ir koaguliacijos pusiausvyra [243]. Panašus ūmios VVT atvejis aprašytas pagyvenusiai moteriai sergant nekomplikuotu ŪP ir cholecistitu, o labiausiai tikėtina priežastis taip pat buvo krešėjimo sistemos disbalansas [244]. Pankreatitas kaip trombozės priežastis aprašoma tik apie 1 proc. atvejų [245], taigi nenuostabu, kad mūsų tirtoje populiacijoje neaptikta trombozės atvejų, ir literatūroje aprašomi tik pavieniai trombozės atvejai sergant lengvu ŪP. Prospektyvinis tyrimas atliktas Jungtinėse Amerikos Valstijose, kur tirti 8 189 pacientai, kuriems diagnozuotas ūminis pankreatitas, vertinant vartų veninę sistemą UG tyrimu kas antrą dieną tris savaites, paskui kas savaitę du mėnesius. Įtraukti tiek lengvo, tiek vidutinio sunkaus ar sunkaus ŪP epizodai. Taip pat vertintas ne kraujotakos greitis, o

tik vartų venos laisvumas ar trombų buvimas. Net 23 proc. pacientams stebėtos laikinos vartų venos trombozės, tačiau 30 proc. jų diagnozuotas ūminis sunkus pankreatitas su skysčio sankaupa be nekrozės ir 55,7 proc. – nekrozinis pankreatitas. Daliai pacientų net aptiktas kolateralių formavimasis. Kraujagyslinės komplikacijos buvo kur kas dažnesnės esant metabolinės nei biliarinės kilmės pankreatitui [62]. Kinijoje atliktame moksliniame tyrime dėl VVT trombozės tirta pusė tūkstančio ligonių, sergančių ūminiu pankreatitu, per ketverius metus diagnozuoti tik trys ūmios VVT atvejai ir visų pacientų anamnezėje buvo ilgalaikis gausus alkoholio ir tabako vartojimas [246]. Didžiojoje Britanijoje mokslinio tyrimo metu vertinant 127 pacientus, sergančius ŪP, dvidešimčiai diagnozuota veninės sistemos trombozė, deja, visais atvejais ji buvo susijusi su sunkiu ŪP. Blužnies, vartų ir viršutinė pasaito venos įtrauktos atitinkamai 14, 10 ir 3 pacientams. Devyniolikai pacientų trombozė buvo susijusi su peripankreatine skysčio sankaupa [168].

5.3. VARTŲ VENINĖS SISTEMOS KRAUJOTAKOS POKYČIAI SERGANT LĒTINIŲ PANKREATITU

Atliekant šį mokslinį tyrimą tirta ir trečioji – lėtinis pankreatitu sergančių pacientų grupė. Visi jie buvo hospitalizuoti į Hepatologijos ir gastroenterologijos skyrių kasos arba bendrojo tulžies latako restentavimo procedūroms. Nė vienam pacientui ištyrimo metu nebuvo ligos paūmėjimo epizodo. Šioje grupėje tikėtasi rasti lėtesnę kraujo tėkmę lyginant su sveikais tiriamaisiais, didesnę rezistentiškumo indeksą, o jei pokyčių yra – įvertinti, ar pusė metų, kuriuos stebėtas tiriamasis, yra pakankamas laikas reikšmingiems kraujotakos pokyčiams sergant LP.

Šio tyrimo rezultatų duomenimis, kraujotakos pokyčiai pagrindinėje vartų venoje, kairiojoje ar dešiniojoje jos šakose reikšmingai nesiskyrė lyginant sveikus savanorius. Nors stebint kraujo tėkmės maksimalų ir vidutinį greitį pirmojo ištyrimo metu galima matyti, kad ir V_{max} , ir V_{mean} buvo mažesni LP grupėje lyginant su sveikais asmenimis (vartų venoje $59,4 \pm 22,9$ cm/s ir $21,2 \pm 8,1$ cm/s vs $67,5 \pm 21$ cm/s ir $24,5 \pm 8,2$ cm/s; dešiniojoje vartų venos šakoje $39,1 \pm 18,1$ cm/s ir $14,8 \pm 6,7$ cm/s vs $44 \pm 23,8$ cm/s ir $16,4 \pm 8,1$ cm/s; kairiojoje – $21,1 \pm 8,7$ cm/s ir $7,1 \pm 2,8$ cm/s vs $20 \pm 7,3$ cm/s ir $7,4 \pm 2,5$ cm/s), šie skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi. Reikšmingas skirtumas neišryškėjo ir per vėlesnius – antrą ar trečią – ištyrimus.

Literatūroje taip pat nėra duomenų apie vartų venos kraujotakos greičio pokyčius sergant lėtiniu pankreatitu. Mokslinėje literatūroje gausu tyrimų, vertinančių vartų venos ir jos šakų kraujotakos greitį sergant lėtinėmis kepenų ligomis – kepenų ciroze, hepatoceliuline karcinoma ar esant kepenų suriebėjimui. Ir nors trombai susiformuoti reikalingi ir kiti predisponuojantys veiksniai, KC atveju dėl kepenų audinio architektūros pokyčio, kepenų suriebėjimo atveju dėl riebalų kaupimo kepenyse didėja kraujagyslių rezistentiškumas kraujo tėkmei vartų venoje, sulėtėja kraujo tėkmė vartų venoje kepenyse [223, 247], tačiau lėtinio pankreatito metu tyrėjai vertino tik trombo susiformavimo tikimybę, nevertindami kraujotakos lėtėjimo, stazės ir kitų parametrų. Tyrimo, per kurį aštuonerius metus buvo stebimi 266 pacientai, sergantys lėtiniu pankreatitu, periodiškai atliekant UG tyrimą, duomenimis, VVT dažnis buvo 5,6 proc., o venos trombozę LP atveju sukėlė arba ūminis pankreatitas (lėtinės ligos paūmėjimas), arba kasos pseudocistos (91,4 proc. atvejų) [230]. Kasos uždegimo paūmėjimą ar pseudocistų mechaninio spaudimo įtaką, kaip pagrindinę trombozės priežastį, sergant LP išskėlė kiti autoriai [162, 230].

5.4. KRAUJO LABORATORINIŲ RODIKLIŲ ĮTAKA VARTŲ VENOS KRAUJOTAKAI

Šiuo tyrimu siekta ne tik įvertinti vartų venos kraujotakos pokyčius sergant lengvo laipsnio ūminiu ir lėtiniu kasos uždegimu, bet ir nustatyti galimą ryšį tarp kraujotakos galimo kitimo vartų veninėje sistemoje ir biocheminių, krešėjimo ir bendrojo kraujo tyrimų rodiklių. Kadangi atliekant šį mokslinį tyrimą neaptikti jokie statistiškai reikšmingi vartų veninės sistemos kraujotakos pokyčiai nei ūminio lengvo laipsnio, nei lėtinio pankreatitų metu lyginant su sveikais savanoriais, sąsajos su kraujo pokyčiais taip pat nėra reikšmingos.

Natūralu, kad ŪP metu statistiškai reikšmingai lyginant su kitomis tiriamosiomis grupėmis padidėjo leukocitų kiekis, neutrofilų absoliutus ir santykinis kiekis kraujyje. Nors tyrimui atrinkti tik lengvo laipsnio ŪP, visais atvejais tai uždegiminis procesas, todėl uždegiminiai pokyčiai kraujyje akivaizdūs. Tiek sveikų savanorių, tiek lėtiniu pankreatitu (ne paūmėjimo stadijoje) sergančių tiriamųjų šie rodikliai atitiko normą.

Didesnis dėmesys atkreiptas į D-dimerų ir fibrinogeno koncentraciją kraujyje, nes tai yra tie krešėjimo sistemos rodikliai, kurie literatūroje aprašomi kaip turintys įtakos ar predikcinės vertės veninės sistemos trombozei. D-dimerų koncentracija buvo smarkiai padidėjusi ir ŪP (2169,5

$\pm 2167,0 \mu\text{g/l}$), ir LP grupėse ($886,4 \pm 1400,7 \mu\text{g/l}$) lyginant su sveikais tiriamaisiais (norma $<250 \mu\text{g/l}$) ($p < 0,001$). D-dimerai – tai fibrino degradacijos produktai, maži fragmentuoti baltymai, kurie turi prognostinės reikšmės trombozės išsivystymui [248, 249]. Koncentracija padidėja sergant kepenų ir onkologinėmis ligomis, po traumų ar uždegiminių procesų (taigi ir kasos uždegimo) metu [250]. Neseniai atliktu tyrimu (Zhang ir kt.) nustatyta, kad didesnė nei $240 \mu\text{g/l}$ D-dimerų koncentracija turi aukštą jautrumo lygį (100 proc.) ir neigiamą prognostinę vertę ekskliuduojant vartų venos trombozę [251, 252], o D-dimerų koncentracijos padidėjimas yra susijęs su veninės trombozės rizika [252, 253]. Dumnicka ir bendraautorijų duomenimis aukšta D-dimerų koncentracija susijusi su sunkesnės eigos ŪP – ryškus (daugiau nei dešimt kartų) šio rodiklio koncentracijos padidėjimas stebėtas 80 proc. pacientų, kuriems diagnozuotas sunkios eigos ŪP, ir tik 10 proc. lengvu ŪP sirgusių pacientų [159]. Taip pat autoriai palygino dvi pacientų, sirgusių ŪP, grupes: su ir be išsivysčiusios diseminuotos intravaskulinės koagulopatijos. D-dimerų koncentracija buvo dukart didesnė esant koagulopatijai ir patvirtino kitų studijų, teigusių, kad D-dimerų koncentracija susijusi su veninės trombozės rizika, duomenis [254]. Šio tyrimo metu visų trijų matavimų metu abiejose pacientų grupėse neaptikta vartų venos ar jos šakų trombozės, priesieninių trombų formavimosi ar kraujotakos sulėtėjimo, taip pat nerasta jokios statistiškai reikšmingos sąsajos tarp D-dimerų koncentracijos ir kraujotakos greičio vartų veninėje sistemoje.

Fibrinogenas – tai didelės molekulinės masės baltymas, kuris sintezuojamas kepenyse ir dalyvauja kraujo krešėjimo kaskadoje. Kartu tai ir ūmios fazės baltymas, jo koncentracija kraujyje padidėja kaip atsakas į sisteminį uždegiminį procesą ar audinių griuvimą. Esant uždegimui ar sergant onkologinėmis ligomis fibrinogeno koncentracijos kraujyje padidėjimas yra viena iš trombozės rizikos veiksnių [255, 256]. Nors rastas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp fibrinogeno koncentracijos sergančių ŪP ir LP bei sveikų tiriamųjų kraujyje ($p < 0,001$ ir $p < 0,001$), net sergančių ŪP padidėjimas nebuvo ryškus lyginant su norma ($5,8 \pm 1,9 \text{ g/l}$, maksimali reikšmė buvo $13,8 \text{ g/l}$) ir, žinoma, tai neturėjo įtakos kraujotakos pokyčiams vartų veninėje sistemoje.

Serumo CRB koncentracija taip pat yra vienas biocheminių rodiklių, atskirai aprašomų ŪP diagnostikoje. Santorini konsensuso ir kelių tarptautinių asociacijų nutarimu, didesnis nei 150 mg/dl serumo CRB lygis per pirmas tris ligos paras susijęs su sunkios eigos ŪP [8, 29]. Po pirmų dviejų parų nuo ŪP pradžios CRB $> 150 \text{ mg/dl}$ pasižymėjo 80 proc.

jautrumu, 76 proc. specifiškumu, 67 proc. teigiama predikcine reikšme ir 86 proc. neigiama predikcine reikšme sunkios eigos ūminiam pankreatitui diagnozuoti. Koncentracija, didesnė nei 180 mg/dl, per pirmas tris paras koreliavo su nekrozės atsiradimu. Ir jautrumas, ir specifiškumas buvo didesni nei 80 proc. [257]. Kadangi atliekant šį mokslinį tyrimą pasirinkti tik lengvo laipsnio ūminiu pankreatitu sergantys pacientai, CRB koncentracijos vidurkis ligos diagnozės metu buvo $140,2 \pm 94,8$ mg/l ir neturėjo jokios reikšmingos įtakos V_{max} , V_{mean} ar vartų venos RI.

IŠVADOS

1. Nustatytas vidutinis kraujotakos greitis pagrindinėje vartų venoje sveikų tiriamųjų populiacijoje buvo $24,5 \pm 8,2$ cm/s, maksimalus kraujotakos greitis sistolės metu per 4–6s buvo $67,5 \pm 21$ cm/s ir nesiskyrė nuo kitų mokslinėje literatūroje esančių duomenų. Kraujotakos greitis yra vidutiniškai 20 cm/s lėtesnis dešiniojoje vartų venoje ir vidutiniškai 40 cm/s lėtesnis kairiojoje vartų venoje lyginant su pagrindine vartų vena.
2. Kraujotakos greitis (V_{mean} ir V_{max}) vartų veninėje sistemoje yra lėtesnis sergant lėtiniu pankreatitu (kai nėra paūmėjimo), bet šis skirtumas statistiškai nereikšmingas lyginant su sveikais asmenimis ($p > 0,05$). Stebint ligonius pusę metų neaptikta jokių reikšmingų kraujotakos greičio pokyčių vartų veninėje sistemoje, taigi vartų veninės sistemos kraujotakos pokyčiai sergant lėtiniu stabiliu pankreatitu yra lėti.
3. Ūminis lengvo laipsnio pankreatitas neturi įtakos kraujotakai vartų veninėje sistemoje ūmios ligos epizodo metu – kraujotakos greitis reikšmingai nesiskiria lyginant lengvo laipsnio ūminiu pankreatitu sergančius ir sveikus tiriamuosius ($p > 0,05$). Pusę metų po persirgto ūminio lengvo laipsnio pankreatito kraujotakos greitis vartų veninėje sistemoje reikšmingai nekinta.
4. Kraujotakos greitis vartų veninėje sistemoje nepriklauso nuo ūgio, svorio ar kūno masės indekso bei amžiaus. Pagrindinės vartų venos ir jos dešinėsios ir kairiosios šakų skersmuo reikšmingai mažesnis tarp moterų, o V_{mean} didesnis tarp vyrų.
5. Kraujo biocheminiai ir krešėjimo rodikliai neturi jokios įtakos vartų veninės sistemos kraujotakos pokyčiams sergant ūminiu lengvo laipsnio ar lėtiniu (kai nėra paūmėjimo) pankreatitu.

REKOMENDACIJOS

1. Lengvo laipsnio ūminis pankreatitas turi mažai įtakos kraujotakos pokyčiams vartų veninėje sistemoje, todėl stebėti ligonius dėl galimos vartų venos trombozės išsivystymo nėra tikslinga.
2. Kraujotakos greitis vartų veninėje sistemoje yra lėtesnis sergant lėtiniu pankreatitu, tačiau ligos įtaka nėra reikšminga. Dėl galimos vartų venos trombozės tikslinga sekti lėtiniu pankreatitu sergančius ligonius atsiradus kasos uodegos cistai ar dažniems ūminio pankreatito recidyvams.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Crockett, S. D., Wani, S., Gardner, T. B., Falck-Ytter, Y., Barkun, A. N., Crockett, S., ir kt. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018; 154 (4): 1096–101.
2. Peery, A. F., Crockett, S. D., Barritt, A. S., Dellon, E. S., Eluri, S., Gangarosa, L. M., ir kt. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2015; 149 (7): 1731–1741.e3.
3. Staudacher, J. J., Yazici, C., Carroll, T., Bauer, J., Pang, J., Krett, N., ir kt. Activin in Acute Pancreatitis: Potential Risk-Stratifying Marker and Novel Therapeutic Target. *Sci Rep* [internetė]. 2017 [žiūrėta 2018 m. balandžio 5 d.]; 7 (1). Prieiga per internetą: <<http://www.nature.com/articles/s41598-017-13000-3>>.
4. Ikeura, T., Horibe, M., Sanui, M., Sasaki, M., Kuwagata, Y., Nishi, K., ir kt. Validation of the Efficacy of the Prognostic Factor Score in the Japanese Severity Criteria For Severe Acute Pancreatitis: A Large Multicenter Study. *United Eur Gastroenterol J*. 2017; 5 (3): 389–97.
5. Youn, G. J., Chung, W. C., Lee, J. M., Paik, C.-N., Oh, J. H., Jung, S. H. The Etiologic Evaluation of Acute Pancreatitis in a General Hospital of Seoul-Gyeonggi Province in Korea. *Korean J Gastroenterol*. 2017; 70 (4): 190.
6. Kleeff, J., Whitcomb, D. C., Shimosegawa, T., Esposito, I., Lerch, M. M., Gress, T., ir kt. Chronic Pancreatitis. *Nat Rev Dis Primer*. 2017; 7 (3): 17060.
7. Coté, G. A., Yadav, D., Slivka, A., Hawes, R. H., Anderson, M. A., Burton, F. R., ir kt. Alcohol and Smoking as Risk Factors in an Epidemiology Study of Patients With Chronic Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9 (3): 266–73.
8. UK Working Party on Acute Pancreatitis. UK Guidelines for the Management of Acute Pancreatitis. *Gut*. 2005; 1; 54 (suppl_3): iii1–9.

9. Atasoy, Ç., Özyürek, E. Prevalence and Types of Main and Right Portal Vein Branching Variations on MDCT. *Am J Roentgenol.* 2006; 187 (3): 676–81.
10. Romagnuolo, J., Talluri, J., Kennard, E., Sandhu, B. S., Sherman, S., Cote, G. A., ir kt. Clinical Profile, Etiology, and Treatment of Chronic Pancreatitis in North American Women: Analysis of a Large Multicenter Cohort. *Pancreas.* 2016; 45 (7): 934–40.
11. Schmidt, S., Demartines, N., Soler, L., Schnyder, P., Denys, A. Portal Vein Normal Anatomy and Variants: Implication for Liver Surgery and Portal Vein Embolization. *Semin Interv Radiol.* 2008; 25 (2): 086–91.
12. Sharma, A. M., Zhu, D., Henry, Z. Portal Vein Thrombosis: When to Treat and How? *Vasc Med.* 2016; 21 (1): 61–9.
13. Haris, M., Thachil, J. Portal Vein Thrombosis – a Primer for the General Physician. *Clin Med.* 2017; 17 (3): 212–219.
14. Li, X., Wang, X. K., Chen, B., Pu, Y. S., Li, Z. F., Nie, P., ir kt. Computational Hemodynamics of Portal Vein Hypertension in Hepatic Cirrhosis Patients. *Biomed Mater Eng.* 2015; 26 (s1): S233–43.
15. Stranding, S. Gray's Anatomy. 39th Edition. The Anatomical Basis of Clinical Practice [internete]. Elsevier, Churchill Livingstone; 2005 [žiūrėta 2018 m. balandžio 30 d.]. 1627 p. Prieiga per internetą: <<http://www.bartleby.com/107/174.html>>.
16. De Stefano, V., Martinelli, I. Splanchnic Vein Thrombosis: Clinical Presentation, Risk Factors and Treatment. *Intern Emerg Med.* 2010; 5 (6): 487–94.
17. Burroughs, A. K. The Hepatic Artery, Portal Venous System and Portal Hypertension: The Hepatic Veins and Liver in Circulatory Failure. Dooley, J. S., Lok, A. S. F., Burroughs, A. K., Heathcote E. J. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System* [internete]. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2011 [žiūrėta 2018 m. balandžio 30 d.]. p. 152–209. Prieiga per internetą: <<http://doi.wiley.com/10.1002/9781444341294.ch9>>.

18. Koç, Z., Oğuzkurt, L., Uluşan, Ş. Portal Vein Variations: Clinical Implications and Frequencies in Routine Abdominal Multidetector CT. *Diag Interv Radiol.* 2007; 13 (2): 75–80.
19. Ülger, B. V., Hatipoğlu, E. S., Ertuğrul, Ö., Tuncer, M. C., Özmen, C. A., Gül, M. Variations in the Vascular and Biliary Structures of the Liver: a Comprehensive Anatomical Study. *Acta Chir Belg.* 2018; 12: 1–18.
20. Guerra, A., Gaetano, A. M. D., Infante, A., Mele, C., Marini, M. G., Rinninella, E., et al. Imaging Assessment Of Portal Venous System: Pictorial Essay Of Normal Anatomy, Anatomic Variants And Congenital Anomalies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21: 4477–4486.
21. Covey, A. M., Brody, L. A., Getrajdman, G. I., Sofocleous, C. T., Brown, K. T. Incidence, Patterns, and Clinical Relevance of Variant Portal Vein Anatomy. *Am J Roentgenol.* 2004; 183(4): 1055–64.
22. Lucidarme, O., Taboury, J., Savier, E., Cadi, M., Hannoun, L., Grenier, P. A. Fusion Of The Midplane With The Left Intersectional Plane: A Liver Anatomical Variation Revisited With Multidetector-Row CT. *Eur Radiol.* 2006; 16 (8): 1699–708.
23. Wu, T. C., Lee, R. C., Chau, G. Y., Chiang, J. H., Chang, C. Y. Reappraisal of Right Portal Segmental Ramification Based on 3-dimensional Volume Rendering of Computed Tomography During Arterial Portography. *J Comput Assist Tomogr.* 2007; 31 (3): 475–80.
24. Yadav, D., Lowenfels, A. B. Trends in the Epidemiology of the First Attack of Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Pancreas.* 2006; 33 (4): 323–30.
25. Fagenholz, P. J., Castillo, C. F.-D., Harris, N. S., Pelletier, A. J., Camargo, C. A. Increasing United States Hospital Admissions for Acute Pancreatitis, 1988–2003. *Ann Epidemiol.* 2007; 17 (7): 491.e1–491.e8.
26. Krishna, S. G., Kamboj, A. K., Hart, P. A., Hinton, A., Conwell, D. L. The Changing Epidemiology of Acute Pancreatitis

- Hospitalizations: A Decade of Trends and the Impact of Chronic Pancreatitis. *Pancreas*. 2017; 46 (4): 482–8.
27. Greenberg, J. A., Hsu, J., Bawazeer, M., Marshall, J., Friedrich, J. O., Nathens, A., ir kt. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg*. 2016; 59 (2): 128–40.
 28. Rodiklių duomenų bazė – Oficialiosios statistikos portalas [internete]. [žiūrėta 2018 m. gegužės 14 d.]. Prieiga per internetą: <[https://osp.stat.gov.lt/statistiniu-rodikliu-analize?theme=all#/>](https://osp.stat.gov.lt/statistiniu-rodikliu-analize?theme=all#/).
 29. Koutroumpakis, E., Slivka, A., Furlan, A., Dasyam, A. K., Dudekula, A., Greer, J. B., ir kt. Management And Outcomes Of Acute Pancreatitis Patients Over The Last Decade: A US Tertiary-Center Experience. *Pancreatology*. 2017; 17 (1): 32–40.
 30. Gullo, L., Migliori, M., Oláh, A., Farkas, G., Levy, P., Arvanitakis, C., ir kt. Acute Pancreatitis in Five European Countries: Etiology and Mortality. *Pancreas*. 2002; 24 (3): 223–7.
 31. Chowdhury, P., Gupta, P. Pathophysiology of alcoholic pancreatitis: An overview. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 7421–7427.
 32. Hazem, Z. M. Acute biliary pancreatitis: Diagnosis and treatment. *Saudi J Gastroenterol*. 2009; 15: 147–155.
 33. Bradley, E. L. A Clinically Based Classification System for Acute Pancreatitis: Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 Through 13, 1992. *Arch Surg*. 1993; 128 (5): 586.
 34. Banks, P. A., Bollen, T. L., Dervenis, C., Gooszen, H. G., Johnson, C. D., Sarr, M. G. ir kt. Classification Of Acute Pancreatitis – 2012: Revision Of The Atlanta Classification And Definitions By International Consensus. *Gut*. 2013; 62 (1): 102–11.
 35. Banks, P. A., Freeman, M. L. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101 (10): 2379–400.
 36. Uhl, W., Warshaw, A., Imrie, C., Bassi, C., McKay, C. J., Lankisch, P. G., ir kt. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. *Pancreatology*. 2002; 2 (6): 565–73.

37. Arvanitakis, M., Delhaye, M., De Maertelaere, V., Bali, M., Winant, C., Coppens, E., ir kt. Computed Tomography And Magnetic Resonance Imaging In The Assessment Of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2004; 126 (3): 715–23.
38. Bollen, T. L., van Santvoort, H. C., Besselink, M. G. H., van Es, W. H., Gooszen, H. G., van Leeuwen, M. S. Update on Acute Pancreatitis: Ultrasound, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging Features. *Semin Ultrasound CT MRI*. 2007; 28 (5): 371–83.
39. Morgan, D. E. Imaging of Acute Pancreatitis and Its Complications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6 (10): 1077–85.
40. Gwozdz, G. P., Steinberg, W. M., Werner, M., Henry, J. P., Pauley, C. Comparative Evaluation Of The Diagnosis Of Acute Pancreatitis Based On Serum And Urine Enzyme Assays. *Clin Chim Acta*. 1990; 187 (3): 243–54.
41. Keim, V., Teich, N., Fiedler, F., Hartig, W., Thiele, G., Mössner, J. A Comparison of Lipase and Amylase in the Diagnosis of Acute Pancreatitis in Patients with Abdominal Pain. *Pancreas*. 1998; 16 (1): 45–9.
42. Pezzilli, R., Zerbi, A., Di Carlo, V., Bassi, C., Delle Fave, G. F. Practical Guidelines for Acute Pancreatitis. *Pancreatology*. 2010; 10 (5): 523–35.
43. Marshall, J. C., Cook, D. J., Christou, N. V., Bernard, G. R., Sprung, C. L., Sibbald, W. J. Multiple Organ Dysfunction Score: A Reliable Descriptor Of A Complex Clinical Outcome. *Crit Care Med*. 1995; 23 (10): 1638–52.
44. Toqué, L., Hamy, A., Hamel, J.-F., Cesbron, E., Hulo, P., Robert, S., ir kt. Predictive Factors Of Splanchnic Vein Thrombosis In Acute Pancreatitis: A 6-Year Single-Center Experience: Pancreatitis And Thrombosis. *J Dig Dis*. 2015; 16 (12): 734–40.
45. Tsuji, Y., Takahashi, N., Tsutomu, C. Pancreatic Perfusion CT in Early Stage of Severe Acute Pancreatitis. *Int J Inflamm*. 2012; 2012: 1–5.

46. Topal, N. B., Kaya, E., Ercan, I., Pourbagher, M. A., Topal, U. The Role Of Doppler Sonography In Predicting Severity Of Acute Pancreatitis. *J Clin Ultrasound*. 2008; 36 (3): 141–7.
47. Singh, V. K., Bollen, T. L., Wu, B. U., Repas, K., Maurer, R., Yu, S., ir kt. An Assessment of the Severity of Interstitial Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9 (12): 1098–103.
48. van Dijk, S. M., Hallensleben, N. D. L., van Santvoort, H. C., Fockens, P., van Goor, H., Bruno, M. J., ir kt. Acute Pancreatitis: Recent Advances Through Randomised Trials. *Gut*. 2017; 66 (11): 2024–32.
49. Goyal, H., Awad, H., Hu, Z.-D. Prognostic Value Of Admission Red Blood Cell Distribution Width In Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Ann Transl Med*. 2017; 5 (17): 342–342.
50. Easler, J., Muddana, V., Furlan, A., Dasyam, A., Vipperla, K., Slivka, A., ir kt. Portosplenomesenteric Venous Thrombosis in Patients With Acute Pancreatitis Is Associated With Pancreatic Necrosis and Usually Has a Benign Course. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12 (5): 854–62.
51. Harris, S., Nadkarni, N. A. Splanchnic Vein Thrombosis in Acute Pancreatitis: A Single – Center Experience. *Pancreas*. 2013; 42 (8): 1251–4.
52. Hong, W., Geng, W., Chen, B., Basharat, Z., Wu, Q., Zimmer, V., ir kt. Predictors Of Acute Pancreatitis With Low Elevation Of Serum Amylase. *Ther Clin Risk Manag*. 2017; 13: 1577–84.
53. Zerem, D., Zerem, O., Zerem, E. Role of Clinical, Biochemical, and Imaging Parameters in predicting the Severity of Acute Pancreatitis. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol*. 2017; 7 (1): 1–5.
54. Sakorafas, G. H., Tsiotos, G. G., Sarr, M. G. Extrapancreatic Necrotizing Pancreatitis With Viable Pancreas: A Previously Under-Appreciated Entity. *J Am Coll Surg*. 1999; 188 (6): 643–8.
55. Buter, A., Imrie, C. W., Carter, C. R., Evans, S., McKay, C. J. Dynamic Nature Of Early Organ Dysfunction Determines Outcome In Acute Pancreatitis. *Br J Surg*. 2002; 89 (3): 298–302.

56. Johnson, C. D. Persistent Organ Failure During The First Week As A Marker Of Fatal Outcome In Acute Pancreatitis. *Gut*. 2004; 53 (9): 1340–4.
57. Johnson, C. D., Besselink, M. G., Carter, R. Acute Pancreatitis. *BMJ*. 2014; 349: g4859–g4859.
58. McKay, C. J., Imrie, C. W. The Continuing Challenge Of Early Mortality In Acute Pancreatitis. *Br J Surg*. 2004; 91 (10): 1243–4.
59. Blum, T., Maisonneuve, P., Lowenfels, A. B., Lankisch, P. G. Fatal Outcome in Acute Pancreatitis: Its Occurrence and Early Prediction. *Pancreatology*. 2001; 1 (3): 237–41.
60. Mofidi, R., Duff, M. D., Wigmore, S. J., Madhavan, K. K., Garden, O. J., Parks, R. W. Association Between Early Systemic Inflammatory Response, Severity Of Multiorgan Dysfunction And Death In Acute Pancreatitis. *Br J Surg*. 2006; 93 (6): 738–44.
61. Lytras, D., Manes, K., Triantopoulou, C., Paraskeva, C., Delis, S., Avgerinos, C., et al. Persistent Early Organ Failure: Defining the High-Risk Group of Patients With Severe Acute Pancreatitis? *Pancreas*. 2008; 36 (3): 249–54.
62. Dorffel, Y., Wruck, U., Ruckert, R. I., Romaniuk, P., Dorffel, W., Wermke, W. Vascular Complications in Acute Pancreatitis Assessed by Color Duplex Ultrasonography. *Pancreas*. 2000; 21 (2): 126–33.
63. Niemann, T., Madsen, L. G., Larsen, S., Thorsgaard, N. Opioid Treatment Of Painful Chronic Pancreatitis. *Int J Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol*. 2000; 27 (3): 235–40.
64. Winstead, N. S., Mel Wilcox, C. Clinical Trials of Pancreatic Enzyme Replacement for Painful Chronic Pancreatitis – A Review. *Pancreatology*. 2009; 9 (4): 344–50.
65. Halgreen, H., Pedersen, N. T., Worning, H. Symptomatic Effect Of Pancreatic Enzyme Therapy In Patients With Chronic Pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 1986; 21 (1): 104–8.
66. Mössner, J., Secknus, R., Meyer, J., Niederau, C., Adler, G. Treatment of Pain with Pancreatic Extracts in Chronic Pancreatitis:

- Results of a Prospective Placebo-Controlled Multicenter Trial. *Digestion*. 1992; 53 (1–2): 54–66.
67. Machicado, J. D., Chari, S. T., Timmons, L., Tang, G., Yadav, D. A Population-Based Evaluation Of The Natural History Of Chronic Pancreatitis. *Pancreatology*. 2018; 18 (1): 39–45.
 68. Mullady, D. K., Yadav, D., Amann, S. T., O’Connell, M. R., Barmada, M. M., Elta, G. H., ir kt. Type Of Pain, Pain-Associated Complications, Quality Of Life, Disability And Resource Utilisation In Chronic Pancreatitis: A Prospective Cohort Study. *Gut*. 2011; 60 (1): 77–84.
 69. Lieb, J. G., Forsmark, C. E. Review Article: Pain And Chronic Pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29 (7): 706–19.
 70. Pezzilli, R. Pain In Chronic Pancreatitis: From The Bench To The Bedside. *JOP J Pancreas*. 2012; 13 (2): 245–6.
 71. Bouwense, S. A. W., Olesen, S. S., Drewes, A. M., Poley, J.-W., van Goor, H., Wilder-Smith, O. H. G. Effects Of Pregabalin On Central Sensitization In Patients With Chronic Pancreatitis In A Randomized, Controlled Trial. *PLoS One*. 2012; 7 (8): e42096.
 72. Devière, J., Bell, R. H., Beger, H. G., Traverso, L. W. Treatment Of Chronic Pancreatitis With Endotherapy Or Surgery: Critical Review Of Randomized Control Trials. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2008; 12 (4): 640–4.
 73. Lankisch, P. G., Assmus, C., Maisonneuve, P., Lowenfels, A. B. Epidemiology Of Pancreatic Diseases In Lüneburg County. A Study In A Defined German Population. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al*. 2002; 2 (5): 469–77.
 74. Díte, P., Starý, K., Novotný, I., Precechtelová, M., Dolina, J., Lata, J., ir kt. Incidence Of Chronic Pancreatitis In The Czech Republic. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13 (6): 749–50.
 75. Yadav, D., Timmons, L., Benson, J. T., Dierkhising, R. A., Chari, S. T. Incidence, Prevalence, And Survival Of Chronic Pancreatitis: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106 (12): 2192–9.

76. Lin, Y., Tamakoshi, A., Matsuno, S., Takeda, K., Hayakawa, T., Kitagawa, M., ir kt. Nationwide Epidemiological Survey Of Chronic Pancreatitis In Japan. *J Gastroenterol.* 2000; 35 (2): 136–41.
77. Tinto, A., Lloyd, D. J., Kang, J.-Y., Majeed, A., Ellis, C., Williamson, R. C. N., ir kt. Acute And Chronic Pancreatitis--Diseases On The Rise: A Study Of Hospital Admissions In England 1989/90-1999/2000. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16 (12): 2097–105.
78. Yang, A. L., Vadhavkar, S., Singh, G., Omary, M. B. Epidemiology Of Alcohol-Related Liver And Pancreatic Disease In The United States. *Arch Intern Med.* 2008; 168 (6): 649–56.
79. Spanier, B. W. M., Dijkgraaf, M. G. W., Bruno, M. J. Trends And Forecasts Of Hospital Admissions For Acute And Chronic Pancreatitis In The Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 20 (7): 653–8.
80. Yadav, D., Muddana, V., O’Connell, M. Hospitalizations For Chronic Pancreatitis In Allegheny County, Pennsylvania, USA. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* 2011; 11 (6): 546–52.
81. Hu, C., Wen, L., Deng, L., Zhang, C., Lugea, A., Su, H.-Y., ir kt. The Differential Role of Human Cationic Trypsinogen (*PRSS1*) p. R122H Mutation in Hereditary and Nonhereditary Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2017; 2017: 1–7.
82. Majumder, S., Chari, S. T. Chronic Pancreatitis. *The Lancet.* 2016; 387 (10031): 1957–66.
83. Rasch, S., Valantiene, I., Mickevicius, A., Beer, S., Rosendahl, J., Charnley, R. M., ir kt. Chronic Pancreatitis: Do Serum Biomarkers Provide An Association With An Inflammaging Phenotype? *Pancreatology.* 2016; 16 (5): 708–14.
84. Lévy, P., Domínguez-Muñoz, E., Imrie, C., Löhr, M., Maisonneuve, P. Epidemiology Of Chronic Pancreatitis: Burden Of The Disease And Consequences. *United Eur Gastroenterol J.* 2014; 2 (5): 345–54.

85. Hirota, M., Shimosegawa, T., Masamune, A., Kikuta, K., Kume, K., Hamada, S., ir kt. The Seventh Nationwide Epidemiological Survey For Chronic Pancreatitis In Japan: Clinical Significance Of Smoking Habit In Japanese Patients. *Pancreatology*. 2014; 14 (6): 490–6.
86. Frulloni, L., Gabbrielli, A., Pezzilli, R., Zerbi, A., Cavestro, G. M., Marotta, F., ir kt. Chronic Pancreatitis: Report From A Multicenter Italian Survey (PanCroInfAISP) on 893 Patients. *Dig Liver Dis*. 2009; 41 (4): 311–7.
87. Yadav, D., Lowenfels, A. B. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 2013; 144 (6): 1252–61.
88. Wilcox, C. M. Racial Differences in the Clinical Profile, Causes, and Outcome of Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111: 9.
89. Komar, H. M., Hart, P. A., Cruz-Monserrate, Z., Conwell, D. L., Lesinski, G. B. Local and Systemic Expression of Immunomodulatory Factors in Chronic Pancreatitis. *Pancreas*. 2017; 46 (8): 986–93.
90. Jafri, M., Sachdev, A., Sadiq, J., Lee, D., Taur, T., Goodman, A., ir kt. Efficacy of Endotherapy in the Treatment of Pain Associated With Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JOP*. 2017; 18 (2): 125-132.
91. Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases in Japan, Masamune, A., Kikuta, K., Nabeshima, T., Nakano, E., Hirota, M., ir kt. Nationwide epidemiological survey of early chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol*. 2017; 52 (8): 992–1000.
92. Conwell, D. L., Banks, P. A., Sandhu, B. S., Sherman, S., Al-Kaade, S., Gardner, T. B., ir kt. Validation of Demographics, Etiology, and Risk Factors for Chronic Pancreatitis in the USA: A Report of the North American Pancreas Study (NAPS) Group. *Dig Dis Sci*. 2017; 62 (8): 2133–40.
93. Nøjgaard, C., Becker, U., Matzen, P., Andersen, J. R., Holst, C., Bendtsen, F. Progression From Acute To Chronic Pancreatitis: Prognostic Factors, Mortality, And Natural Course. *Pancreas*. 2011; 40 (8): 1195–200.

94. Yadav, D., Eigenbrodt, M. L., Briggs, M. J., Williams, D. K., Wiseman, E. J. Pancreatitis: Prevalence And Risk Factors Among Male Veterans In A Detoxification Program. *Pancreas*. 2007; 34 (4): 390–8.
95. Yadav, D., Hawes, R. H., Brand, R. E., Anderson, M. A., Money, M. E., Banks, P. A. ir kt. Alcohol Consumption, Cigarette Smoking, And The Risk Of Recurrent Acute And Chronic Pancreatitis. *Arch Intern Med*. 2009; 169 (11): 1035–45.
96. Tolstrup, J. S., Kristiansen, L., Becker, U., Grønbaek, M. Smoking And Risk Of Acute And Chronic Pancreatitis Among Women And Men: A Population-Based Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009; 169 (6): 603–9.
97. Andriulli, A., Botteri, E., Almasio, P. L., Vantini, I., Uomo, G., Maisonneuve, P. ir kt. Smoking As A Cofactor For Causation Of Chronic Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Pancreas*. 2010; 39 (8): 1205–10.
98. Talamini, G., Bassi, C., Falconi, M., Sartori, N., Vaona, B., Bovo, P., ir kt. Smoking Cessation At The Clinical Onset Of Chronic Pancreatitis And Risk Of Pancreatic Calcifications. *Pancreas*. 2007; 35 (4): 320–6.
99. Etemad, B., Whitcomb, D. C. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001; 120 (3): 682–707.
100. Schneider, A., Löhr, J.M., Singer, M. V. The M-ANNHEIM Classification Of Chronic Pancreatitis: Introduction Of A Unifying Classification System Based On A Review Of Previous Classifications Of The Disease. *J Gastroenterol*. 2007; 42 (2): 101–19.
101. Witt, H., Apte, M. V., Keim, V., Wilson, J. S. Chronic Pancreatitis: Challenges and Advances in Pathogenesis, Genetics, Diagnosis, and Therapy. *Gastroenterology*. 2007; 132 (4): 1557–73.
102. Klöppel, G., Maillet, B. The Morphological Basis For The Evolution Of Acute Pancreatitis Into Chronic Pancreatitis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1992; 420 (1): 1–4.

103. Bhanot, U. K., Möller, P. Mechanisms Of Parenchymal Injury And Signaling Pathways In Ectatic Ducts Of Chronic Pancreatitis: Implications For Pancreatic Carcinogenesis. *Lab Invest.* 2009; 89 (5): 489–97.
104. Yadav, D., Whitcomb, D. C. The Role Of Alcohol And Smoking In Pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010; 7 (3): 131–45.
105. Whitcomb, D. Hereditary Pancreatitis: New Insights Into Acute And Chronic Pancreatitis. *Gut.* 1999; 45 (3): 317–22.
106. Leung, P. S., Chan, Y. C. Role of Oxidative Stress in Pancreatic Inflammation. *Antioxid Redox Signal.* 2009; 11 (1): 135–66.
107. Norton, I. D., Apte, M. V., Lux, O., Haber, P., Pirola, R. C., Wilson, J. S. Chronic Ethanol Administration Causes Oxidative Stress In The Rat Pancreas. *J Lab Clin Med.* 1998; 131 (5): 442–6.
108. Conwell, D. L., Lee, L. S., Yadav, D., Longnecker, D. S., Miller, F. H., Mortelet, K. J., et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: Evidence-Based Report on Diagnostic Guidelines. *Pancreas.* 2014; 43 (8): 1143–62.
109. Nyboe Andersen, B., Thorsgaard Pedersen, N., Scheel, J., Worning, H. Incidence of Alcoholic Chronic Pancreatitis in Copenhagen. *Scand J Gastroenterol.* 1982; 17 (2): 247–52.
110. Hoffmeister, A., Mayerle, J., Beglinger, C., Büchler, M., Bufler, P., Däthel, K., et al. English Language Version Of The S3-Consensus Guidelines On Chronic Pancreatitis: Definition, Aetiology, Diagnostic Examinations, Medical, Endoscopic And Surgical Management Of Chronic Pancreatitis. *Z Für Gastroenterol.* 2015; 53 (12): 1447–95.
111. Graziani, R., Tapparelli, M., Malagò, R., Girardi, V., Frulloni, L., Cavallini, G., et al. The Various Imaging Aspects Of Chronic Pancreatitis. *JOP J Pancreas.* 2005; 6 (1): 73–88.
112. Chari, S. T. Chronic Pancreatitis: Classification, Relationship To Acute Pancreatitis, And Early Diagnosis. *J Gastroenterol.* 2007; 42 (S17): 58–9.

113. Siddiqi, A. J., Miller, F. Chronic Pancreatitis: Ultrasound, Computed Tomography, And Magnetic Resonance Imaging Features. *Semin Ultrasound CT MRI*. 2007; 28 (5): 384–94.
114. Alpern, M. B., Sandler, M. A., Kellman, G. M., Madrazo, B. L. Chronic Pancreatitis: Ultrasonic Features. *Radiology*. 1985; 155 (1): 215–9.
115. Scuro, L. A., Cavallini, G., Benini, L., Brocco, G., Bovo, P., Riela, A., ir kt. Pancreatic Calcifications In Patients With Chronic Pancreatitis. A Sign Of Long-Lasting Or Severe Disease? *Int J Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol*. 1990; 6 (2): 139–50.
116. Adamek, H. E., Jakobs, R., Buttman, A., Adamek, M. U., Schneider, A. R., Riemann, J. F. Long Term Follow Up Of Patients With Chronic Pancreatitis And Pancreatic Stones Treated With Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. *Gut*. 1999; 45 (3): 402–5.
117. Tsao, T. F., Kang, R. J., Tyan, Y. S., Gueng, M. K., Lee, T., Lee, S. K. Color Doppler Twinkling Artifact Related To Chronic Pancreatitis With Parenchymal Calcification. *Acta Radiol Stockh Swed 1987*. 2006; 47 (6): 547–8.
118. Remer, E. M., Baker, M. E. Imaging Of Chronic Pancreatitis. *Radiol Clin North Am*. 2002; 40 (6): 1229–42.
119. Kim, D. H., Pickhardt, P. J. Radiologic Assessment Of Acute And Chronic Pancreatitis. *Surg Clin North Am*. 2007; 87 (6): 1341–58.
120. Matos, C., Metens, T., Devière, J., Nicaise, N., Braudé, P., Van Yperen, G., ir kt. Pancreatic Duct: Morphologic And Functional Evaluation With Dynamic MR Pancreatography After Secretin Stimulation. *Radiology*. 1997; 203 (2): 435–41.
121. Martínez, J., Abad-González, A., Aparicio, J. R., Aparisi, L., Boadas, J., Boix, E., ir kt. The Spanish Pancreatic Club Recommendations For The Diagnosis And Treatment Of Chronic Pancreatitis: Part 1 (Diagnosis). *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2013; 13 (1): 8–17.

122. Francoz, C., Valla, D., Durand, F. Portal Vein Thrombosis, Cirrhosis, And Liver Transplantation. *J Hepatol.* 2012; 57 (1): 203–12.
123. Rajani, R., Björnsson, E., Bergquist, A., Danielsson, A., Gustavsson, A., Grip, O., ir kt. The Epidemiology And Clinical Features Of Portal Vein Thrombosis: A Multicentre Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 32 (9): 1154–62.
124. Arora, N. K., Lodha, R., Gulati, S., Gupta, A. K., Mathur, P., Joshi, M. S., ir kt. Portal Hypertension In North Indian Children. *Indian J Pediatr.* 1998; 65 (4): 585–91.
125. Delahousse, B., Labat-Debelleix, V., Decalonne, L., d'Alteroche, L., Perarnau, J.-M., Gruel, Y. Comparative Study Of Coagulation And Thrombin Generation In The Portal And Jugular Plasma Of Patients With Cirrhosis. *Thromb Haemost.* 2010; 104 (4): 741–9.
126. John, B. V., Konjeti, R., Aggarwal, A., Lopez, R., Atreja, A., Miller, C., ir kt. Impact Of Untreated Portal Vein Thrombosis On Pre And Post Liver Transplant Outcomes In Cirrhosis. *Ann Hepatol.* 2013; 12 (6): 952–8.
127. Maruyama, H., Okugawa, H., Takahashi, M., Yokosuka, O. De Novo Portal Vein Thrombosis In Virus-Related Cirrhosis: Predictive Factors And Long-Term Outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108 (4): 568–74.
128. Francoz, C., Belghiti, J., Vilgrain, V., Sommacale, D., Paradis, V., Condat, B., ir kt. Splanchnic Vein Thrombosis In Candidates For Liver Transplantation: Usefulness Of Screening And Anticoagulation. *Gut.* 2005; 54 (5): 691–7.
129. Gayowski, T. J., Marino, I. R., Doyle, H. R., Echeverri, L., Miele, L., Todo, S., ir kt. A High Incidence Of Native Portal Vein Thrombosis In Veterans Undergoing Liver Transplantation. *J Surg Res.* 1996; 60 (2): 333–8.
130. Sarin, S. K., Philips, C. A., Kamath, P. S., Choudhury, A., Maruyama, H., Nery, F. G. ir kt. Toward a Comprehensive New Classification of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2016; 151 (4): 574-577.e3.

131. Condat, B., Pessione, F., Helene Denninger, M., Hillaire, S., Valla, D. Recent Portal Or Mesenteric Venous Thrombosis: Increased Recognition And Frequent Recanalization On Anticoagulant Therapy. *Hepatology*. 2000; 32 (3): 466–70.
132. Janssen, H. L., Meinardi, J. R., Vleggaar, F. P., van Uum, S. H., Haagsma, E. B., van Der Meer, F. J. ir kt. Factor V Leiden Mutation, Prothrombin Gene Mutation, And Deficiencies In Coagulation Inhibitors Associated With Budd-Chiari Syndrome And Portal Vein Thrombosis: Results Of A Case-Control Study. *Blood*. 2000; 96 (7): 2364–8.
133. Primignani, M., Martinelli, I., Bucciarelli, P., Battaglioli, T., Reati, R., Fabris, F., ir kt. Risk Factors For Thrombophilia In Extrahepatic Portal Vein Obstruction. *Hepatology*. 2005; 41 (3): 603–8.
134. Ogren, M., Bergqvist, D., Björck, M., Acosta, S., Eriksson, H., Sternby, N. H. Portal Vein Thrombosis: Prevalence, Patient Characteristics And Lifetime Risk: A Population Study Based On 23,796 Consecutive Autopsies. *World J Gastroenterol*. 2006; 12 (13): 2115–9.
135. Plemmons, R. M., Dooley, D. P., Longfield, R. N. Septic Thrombophlebitis Of The Portal Vein (Pylephlebitis): Diagnosis And Management In The Modern Era. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1995; 21 (5): 1114–20.
136. Plessier, A., Darwish-Murad, S., Hernandez-Guerra, M., Consigny, Y., Fabris, F., Trebicka, J., ir kt. Acute Portal Vein Thrombosis Unrelated To Cirrhosis: A Prospective Multicenter Follow-Up Study. *Hepatology*. 2010; 51 (1): 210–8.
137. Loudin, M., Ahn, J. Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2017; 51 (7): 579–85.
138. Khanna, R., Sarin, S. K. Non-Cirrhotic Portal Hypertension – Diagnosis And Management. *J Hepatology*. 2014; 60 (2): 421–41.
139. Aswani, Y., Hira, P. Venous Complications of Pancreatitis: A Review. *JOP J Pancreas*. 2015; 16 (1): 20–4.

140. Denninger, M. H., Chaït, Y., Casadevall, N., Hillaire, S., Guillin, M. C., Bezeaud, A., ir kt. Cause Of Portal Or Hepatic Venous Thrombosis In Adults: The Role Of Multiple Concurrent Factors. *Hepatol Baltim Md.* 2000; 31 (3): 587–91.
141. Bombeli, T., Basic, A., Fehr, J. Prevalence Of Hereditary Thrombophilia In Patients With Thrombosis In Different Venous Systems. *Am J Hematol.* 2002; 70 (2): 126–32.
142. Bhattacharyya, M., Makharia, G., Kannan, M., Ahmed, R. P. H., Gupta, P. K., Saxena, R. Inherited Prothrombotic Defects In Budd-Chiari Syndrome And Portal Vein Thrombosis: A Study From North India. *Am J Clin Pathol.* 2004; 121 (6): 844–7.
143. Turnes, J., García-Pagán, J. C., González, M., Aracil, C., Calleja, J. L., Ripoll, C., ir kt. Portal Hypertension-Related Complications After Acute Portal Vein Thrombosis: Impact Of Early Anticoagulation. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2008; 6 (12): 1412–7.
144. Rosendaal, F.R. Venous Thrombosis: A Multicausal Disease. *Lancet Lond Engl.* 1999; 353 (9159): 1167–73.
145. Janssen, H. L., Wijnhoud, A., Haagsma, E. B., van Uum, S. H., van Nieuwkerk, C. M., Adang, R. P. ir kt. Extrahepatic Portal Vein Thrombosis: Aetiology And Determinants Of Survival. *Gut.* 2001; 49 (5): 720–4.
146. de Franchis, R. Evolving Consensus In Portal Hypertension. Report Of The Baveno IV Consensus Workshop On Methodology Of Diagnosis And Therapy In Portal Hypertension. *J Hepatol.* 2005; 43 (1): 167–76.
147. Kiladjian, J.-J., Cervantes, F., Leebeek, F. W. G., Marzac, C., Cassinat, B., Chevret, S., ir kt. The Impact Of JAK2 And MPL Mutations On Diagnosis And Prognosis Of Splanchnic Vein Thrombosis: A Report On 241 Cases. *Blood.* 2008; 111 (10): 4922–9.
148. Patel, R. K., Lea, N. C., Heneghan, M. A., Westwood, N. B., Milojkovic, D., Thanigaikumar, M., ir kt. Prevalence Of The Activating JAK2 Tyrosine Kinase Mutation V617F In The Budd-Chiari Syndrome. *Gastroenterology.* 2006; 130 (7): 2031–8.

149. Chawla, Y. K., Bodh, V. Portal Vein Thrombosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2015; 5 (1): 22–40.
150. Hoekstra, J., Bresser, E. L., Smalberg, J. H., Spaander, M. C. W., Leebeek, F. W. G., Janssen, H. L. A. Long-Term Follow-Up Of Patients With Portal Vein Thrombosis And Myeloproliferative Neoplasms. *J Thromb Haemost JTH.* 2011; 9 (11): 2208–14.
151. Matsumoto, K., Yamao, K., Ohashi, K., Watanabe, Y., Sawaki, A., Nakamura, T. ir kt. Acute Portal Vein Thrombosis After EUS-Guided FNA Of Pancreatic Cancer: Case Report. *Gastrointest Endosc.* 2003; 57(2): 269–71.
152. Habu, D., Nishiguchi, S., Shiomi, S., Tamori, A., Sakaguchi, H., Takeda, T. ir kt. Portal Vein Thrombosis Following Percutaneous Ethanol Injection Therapy For Hepatocellular Carcinoma. *Indian J Gastroenterol Off J Indian Soc Gastroenterol.* 2002; 21 (4): 162–3.
153. Zheng, R. Q., Kudo, M., Inui, K., Suetomi, Y., Minami, Y., Chung, H., ir kt. Transient Portal Vein Thrombosis Caused By Radiofrequency Ablation For Hepatocellular Carcinoma. *J Gastroenterol.* 2003; 38 (1): 101–3.
154. Mangia, A., Villani, M. R., Cappucci, G., Santoro, R., Ricciardi, R., Facciorusso, D., ir kt. Causes Of Portal Venous Thrombosis In Cirrhotic Patients: The Role Of Genetic And Acquired Factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 17 (7): 745–51.
155. Liu, K., Li, W.-D., Du, X.-L., Li, C.-L., Li, X.-Q. Comparison of Systemic Thrombolysis Versus Indirect Thrombolysis via the Superior Mesenteric Artery in Patients with Acute Portal Vein Thrombosis. *Ann Vasc Surg.* 2017; 39: 264–9.
156. Sarin, S. K., Sollano, J. D., Chawla, Y. K., Amarpurkar, D., Hamid, S., Hashizume, M., ir kt. Consensus On Extra-Hepatic Portal Vein Obstruction. *Liver Int.* 2006; 26 (5): 512–9.
157. Margini, C., Berzigotti, A. Portal Vein Thrombosis: The Role Of Imaging In The Clinical Setting. *Dig Liver Dis.* 2017; 49 (2): 113–20.

158. Valla, D. Splanchnic Vein Thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2015; 41 (05): 494–502.
159. Dumnicka, P., Maduzia, D., Ceranowicz, P., Olszanecki, R., Drożdż, R., Kuśnierz-Cabala, B., Chellappan, S., Padmanabhan, J. The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: *Clinical Implications Int J Mol Sci.* 2017; 18: 354.
160. Thatipelli, M. R., McBane, R. D., Hodge, D. O., Wysokinski, W. E. Survival and Recurrence in Patients With Splanchnic Vein Thromboses. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010; 8 (2): 200–5.
161. Butler, J. R., Eckert, G. J., Zyromski, N. J., Leonardi, M. J., Lillemoe, K. D., Howard, T. J. Natural History Of Pancreatitis-Induced Splenic Vein Thrombosis: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Its Incidence And Rate Of Gastrointestinal Bleeding. *HPB.* 2011; 13 (12): 839–45.
162. Rebours, V., Boudaoud, L., Vullierme, M.-P., Vidaud, D., Condat, B., Hentic, O., ir kt. Extrahepatic Portal Venous System Thrombosis in Recurrent Acute and Chronic Alcoholic Pancreatitis Is Caused by Local Inflammation and Not Thrombophilia. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107 (10): 1579–85.
163. Agarwal, A. K., Kumar, K. R., Agarwal, S., Singh, S. Significance Of Splenic Vein Thrombosis In Chronic Pancreatitis. *Am J Surg.* 2008; 196 (2): 149–54.
164. Besselink, M. G. H. Splanchnic Vein Thrombosis Complicating Severe Acute Pancreatitis. *HPB.* 2011; 13 (12): 831–2.
165. Xu, W., Qi, X., Chen, J., Su, C., Guo, X. Prevalence of Splanchnic Vein Thrombosis in Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterol Res Pract.* 2015; 2015: 1–23.
166. Park, W.-S. Should Anticoagulants Be Administered For Portal Vein Thrombosis Associated With Acute Pancreatitis? *World J Gastroenterol.* 2012; 18 (42): 6168.
167. Mortelé, K. J., Mergo, P. J., Taylor, H. M., Wiesner, W., Cantisani, V., Ernst, M. D., ir kt. Peripancreatic Vascular Abnormalities

- Complicating Acute Pancreatitis: Contrast-Enhanced Helical CT Findings. *Eur J Radiol.* 2004; 52 (1): 67–72.
168. Gonzelez, H. J., Sahay, S. J., Samadi, B., Davidson, B. R., Rahman, S. H. Splanchnic Vein Thrombosis In Severe Acute Pancreatitis: A 2-Year, Single-Institution Experience. *HPB.* 2011; 13 (12): 860–4.
 169. Zhou, J., Ke, L., Tong, Z., Li, G., Li, W., Li, N., et al. Risk Factors and Outcome of Splanchnic venous thrombosis in Patients with necrotizing acute pancreatitis. *Thromb Res.* 2015; 135 (1): 68–72.
 170. Schmidt, J., Ebeling, D., Ryschich, E., Werner, J., Gebhard, M. M., Klar, E. Pancreatic capillary blood flow in an ^[1]improved model of necrotizing pancreatitis in the rat. *J Surg Res.* 2002; 106: 335–341.
 171. Tomkötter, L., Erbes, J., Trepte, C., Hinsch, A., Dupree, A., Bockhorn, M., Mann, O., Izbicki, J. R., Bachmann, K. ^[1]The effects of pancreatic microcirculatory disturbances on histopathologic tissue damage and the outcome in ^[1]severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 2016; 45: 248–253.
 172. Lason, A., Ohlsson, K. Consumptive coagulopathy, fibrinolysis and protease-antiprotease interactions during acute human pancreatitis. *Thromb Res.* 1986; 41: 167–183.
 173. Salomone, T., Tosi, P., Palareti, G., Tomassetti, P., Migliori, M., Guariento, A., Saieva, C., Raiti, C., Romboli, M., Gullo, L. Coagulative disorders in human acute pancreatitis: Role for the D-dimer. *Pancreas.* 2003; 26: 111–116.
 174. Rattner, D. W., Warshaw, A. L. Venous, Biliary, And Duodenal Obstruction In Chronic Pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* 1990; 37 (3): 301–6.
 175. Valla, D. C., Condat, B. Portal Vein Thrombosis In Adults: Pathophysiology, Pathogenesis And Management. *J Hepatol.* 2000; 32 (5): 865–71.
 176. Mallick, I. H., Winslet, M. C. Vascular Complications of Pancreatitis. *JOP J Pancreas.* 2004; 5 (5): 328–337.

177. Mendelson, R. M., Anderson, J., Marshall, M., Ramsay, D. Vascular Complications Of Pancreatitis. *ANZ J Surg.* 2005; 75 (12): 1073–9.
178. Aggarwal, H. K., Jain, D., Rao, A. Venous Thrombosis Complicating Acute Pancreatitis. *JK Science.* 2016; 18 (2): 120–122.
179. Sakorafas, G. H., Tsiotou, A. G. Splenic-Vein Thrombosis Complicating Chronic Pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 1999; 34 (12): 1171–7.
180. Lutz, H., Buscarini, E., World Health Organization, editors. Manual of diagnostic ultrasound. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011. 1 p.
181. Valla, D., Benhamou, J. P. Obstruction Of The Hepatic Veins Or Suprahepatic Inferior Vena Cava. *Dig Dis Basel Switz.* 1996; 14 (2): 99–118.
182. Katsi, V., Felekos, I., Kallikazaros, I. Christian Andreas Doppler: A legendary man inspired by the dazzling light of the stars. *Hippokratia.* 2013; 17 (2): 113–4.
183. Roguin, A. Christian Johann Doppler: The Man Behind The Effect. *Br J Radiol.* 2002; 75 (895): 615–9.
184. Partsch, B. Christian Doppler ist 200 Jahre jung. *Vasa.* 2003; 32 (4): 225–33.
185. Cooper, I. Doppler Effect for Sound. Visual Physics Online. [internet] [žiūrėta 2018 m. rugsėjo 13 d.]. Prieiga per internetą: <http://www.physics.usyd.edu.au/teach_res/hsp/sp/mod31/doppler.pdf>.
186. Gill, R. W. Measurement of blood flow by ultrasound: Accuracy and sources of error. *Ultrasound Med Biol.* 1985; 11: 625-641. [internet] [žiūrėta 2018 m. balandžio 19 d.]. Prieiga per internetą: <<http://dacemirror.sci-hub.tw/journal-article/c50455d2de3a8c6ac988d991fd4d479e/gill1985.pdf>>.
187. Moriyasu, F., Ban, N., Nishida, O., Nakamura, T., Miyake, T., Uchino, H., ir kt. Clinical Application Of An Ultrasonic Duplex

- System In The Quantitative Measurement Of Portal Blood Flow. *J Clin Ultrasound*. 1986; 14 (8): 579–88.
188. Satomura, S. Ultrasonic Doppler Method for the Inspection of Cardiac Functions. *J Acoust Soc Am*. 1957; 29 (11): 1181–5.
 189. McNaughton, D. A., Abu-Yousef, M. M. Doppler US of the Liver Made Simple. *RadioGraphics*. 2011; 31 (1): 161–88.
 190. Brown, H. S., Halliwell, M., Qamar, M., Read, A. E., Evans, J. M., Wells, P. N. Measurement Of Normal Portal Venous Blood Flow By Doppler Ultrasound. *Gut*. 1989; 30 (4): 503–9.
 191. Brandt, A. H., Moshavegh, R., Hansen, K. L., Bechsgaard, T., Lönn, L., Jensen, J. A., ir kt. Vector Flow Imaging Compared with Pulse Wave Doppler for Estimation of Peak Velocity in the Portal Vein. *Ultrasound Med Biol*. 2018; 44 (3): 593–601.
 192. Zoli, M., Marchesini, G., Cordiani, M. R., Pisi, P., Brunori, A., Trono, A., ir kt. Echo-Doppler Measurement Of Splanchnic Blood Flow In Control And Cirrhotic Subjects. *J Clin Ultrasound JCU*. 1986; 14 (6): 429–35.
 193. Gaa, J., Georgi, M. Non-Invasive Imaging Of Abdominal Vascular Pathologies. *Eur Radiol*. 1998; 8 (4): 507–16.
 194. Hornum, M., Larsen, S., Olsen, O., Pedersen, J. F. Duplex Ultrasound Of The Superior Mesenteric Artery In Chronic Pancreatitis. *Br J Radiol*. 2006; 79 (946): 804–7.
 195. Marn, C. S, Francis, I. R. CT Of Portal Venous Occlusion. *AJR Am J Roentgenol*. 1992; 159 (4): 717–26.
 196. Tessler, F. N., Gehring, B. J., Gomes, A. S., Perrella, R. R., Ragavendra, N., Busuttill, R. W., ir kt. Diagnosis Of Portal Vein Thrombosis: Value Of Color Doppler Imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1991; 157 (2): 293–6.
 197. Raby, N., Karani, J., Powell-Jackson, P., Meire, H., Williams, R. Assessment Of Portal Vein Patency: Comparison Of Arterial Portography And Ultrasound Scanning. *Clin Radiol*. 1988; 39 (4): 381–5.

198. Kolmannskog, F., Jakobsen, J. A., Schrumpf, E., Bergan, A. Duplex Doppler Sonography And Angiography In The Evaluation For Liver Transplantation. *Acta Radiol Stockh Swed 1987*. 1994; 35 (1): 1–5.
199. Lai, L., Brugge, W. R. Endoscopic Ultrasound Is A Sensitive And Specific Test To Diagnose Portal Venous System Thrombosis (PVST). *Am J Gastroenterol*. 2004; 99 (1): 40–4.
200. Abu-Yousef, M. M. Normal And Respiratory Variations Of The Hepatic And Portal Venous Duplex Doppler Waveforms With Simultaneous Electrocardiographic Correlation. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 1992; 11 (6): 263–8.
201. Abu-Yousef, M. M. Duplex Doppler sonography of the hepatic vein in tricuspid regurgitation. *AJR Am J Roentgenol*. 1991; 156 (1): 79–83.
202. Abu-Yousef, M. M., Milam, S. G., Farner, R. M. Pulsatile Portal Vein Flow: A Sign Of Tricuspid Regurgitation On Duplex Doppler Sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1990; 155 (4): 785–8.
203. Desser, T. S., Sze, D. Y., Jeffrey, R. B. Imaging And Intervention In The Hepatic Veins. *AJR Am J Roentgenol*. 2003; 180 (6): 1583–91.
204. Farrant, P., Meire, H. B. Hepatic Vein Pulsatility Assessment On Spectral Doppler Ultrasound. *Br J Radiol*. 1997; 70 (836): 829–32.
205. Witte, C. L., Brewer, M. L., Witte, M. H., Pond, G. B. Protean Manifestations Of Pylethrombosis. A Review Of Thirty-Four Patients. *Ann Surg*. 1985; 202 (2): 191–202.
206. Van Gansbeke, D., Avni, E. F., Delcour, C., Engelholm, L., Struyven, J. Sonographic Features Of Portal Vein Thrombosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1985; 144 (4): 749–52.
207. Hidajat, N., Stobbe, H., Griesshaber, V., Felix, R., Schroder, R. J. Imaging And Radiological Interventions Of Portal Vein Thrombosis. *Acta Radiol Stockh Swed 1987*. 2005; 46 (4): 336–43.
208. Parvey, H. R., Raval, B., Sandler, C. M. Portal Vein Thrombosis: Imaging Findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1994; 162 (1): 77–81.

209. McBride, K., Masterson, J. The Thread And Streak Sign Of Portal Vein Tumour Thrombus Demonstrated By Colour Doppler Imaging. *Br J Radiol.* 1992; 65 (775): 607–9.
210. Rossi, S., Rosa, L., Ravetta, V., Cascina, A., Quaretti, P., Azzaretti, A., ir kt. Contrast-Enhanced Versus Conventional And Color Doppler Sonography For The Detection Of Thrombosis Of The Portal And Hepatic Venous Systems. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 186 (3): 763–73.
211. Dodd, G. D., Memel, D. S., Baron, R. L., Eichner, L., Santiguada, L. A. Portal Vein Thrombosis In Patients With Cirrhosis: Does Sonographic Detection Of Intrathrombus Flow Allow Differentiation Of Benign And Malignant Thrombus? *AJR Am J Roentgenol.* 1995; 165 (3): 573–7.
212. Lencioni, R., Caramella, D., Sanguinetti, F., Battolla, L., Falaschi, F., Bartolozzi, C. Portal Vein Thrombosis After Percutaneous Ethanol Injection For Hepatocellular Carcinoma: Value Of Color Doppler Sonography In Distinguishing Chemical And Tumor Thrombi. *AJR Am J Roentgenol.* 1995; 164 (5): 1125–30.
213. Ricci, P., Cantisani, V., Biancari, F., Drud, F. M., Coniglio, M., Di Filippo, A., ir kt. Contrast-Enhanced Color Doppler US In Malignant Portal Vein Thrombosis. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 2000; 41 (5): 470–3.
214. De Gaetano, A. M., Lafortune, M., Patriquin, H., De Franco, A., Aubin, B., Paradis, K. Cavernous Transformation Of The Portal Vein: Patterns Of Intrahepatic And Splanchnic Collateral Circulation Detected With Doppler Sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1995; 165 (5): 1151–5.
215. Ohnishi, K., Okuda, K., Ohtsuki, T., Nakayama, T., Hiyama, Y., Iwama, S., ir kt. Formation Of Hilar Collaterals Or Cavernous Transformation After Portal Vein Obstruction By Hepatocellular Carcinoma. Observations in ten patients. *Gastroenterology.* 1984; 87 (5): 1150–3.
216. Goldberg, B. B., Liu, J. B., Forsberg, F. Ultrasound Contrast Agents: A Review. *Ultrasound Med Biol.* 1994; 20 (4): 319–33.

217. Schürmann, R., Schlief, R. Saccharide-Based Contrast Agents. Characteristics And Diagnostic Potential. *Radiol Med (Torino)*. 1994; 87 (5): 15–23.
218. Schlief, R., Schurman, R., Niendorf, H. P. Basic Properties And Results Of Clinical Trials Of Ultrasound Contrast Agents Based On Galactose. *Ann Acad Med Singapore*. 1993; 22 (5): 762–7.
219. Marshall, M. M., Beese, R. C., Muiesan, P., Sarma, D. I., O’Grady, J., Sidhu, P. S. Assessment Of Portal Venous System Patency In The Liver Transplant Candidate: A Prospective Study Comparing Ultrasound, Microbubble-Enhanced Colour Doppler Ultrasound, With Arteriography And Surgery. *Clin Radiol*. 2002; 57 (5): 377–83.
220. Sabba, C. Interobserver And Interequipment Variability Of Echo-Doppler Examination Of The Portal Vein: Effect Of A Cooperative Training Program. *Hepatology*. 1995; 21 (2): 428–33.
221. Bozgeyik, Z., Ozdemir, H., Kocakoc, E., Simsek, M. Hepatic And Portal Venous Doppler Waveforms And Flow Velocities In Normal Pregnancy. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2009; 15 (12): CR624-627.
222. Ipek-Ugay, S., Tzschätzsch, H., Braun, J., Fischer, T., Sack, I. Physiologic Reduction of Hepatic Venous Blood Flow by the Valsalva Maneuver Decreases Liver Stiffness: Liver Stiffness and Hepatic Venous Blood Flow. *J Ultrasound Med*. 2017; 36 (7): 1305–11.
223. Ulasan, S., Yakar, T., Koc, Z. Evaluation of Portal Venous Velocity with Doppler Ultrasound in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Korean J Radiol*. 2011; 12 (4): 450.
224. Chuo, L., Mahmud, R., Salih, Q. Color Doppler Ultrasound Examination Of The Main Portal Vein And Inferior Vena Cava In Normal Malaysian Adult Population: A Fasting And Post Prandial Evaluation. *Internet J Cardiovasc Res* [internet]. 2005 [žiūrēta 2018 m. rugsėjo 14 d.]; 2 (2). Prieiga per internetą: <<http://www.ispub.com/doi/10.5580/178d>>.
225. Gaiani, S., Bolondi, L., Li Bassi, S., Santi, V., Zironi, G., Barbara, L. Effect Of Meal On Portal Hemodynamics In Healthy Humans

- And In Patients With Chronic Liver Disease. *Hepatology*. 1989; 9 (6): 815–9.
226. Okazaki, K., Miyazaki, M., Onishi, S., Ito, K. Effects Of Food Intake And Various Extrinsic Hormones On Portal Blood Flow In Patients With Liver Cirrhosis Demonstrated By Pulsed Doppler With The Octoson. *Scand J Gastroenterol*. 1986; 21 (9): 1029–38.
227. WMA – The World Medical Association – WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [internet] [žiūrėta 2018 m. rugsėjo 15 d.]. Prieiga per internetą: <<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>>.
228. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013; 13 (4): e1–15.
229. Chamouard, P., Pencreach, E., Maloisel, F., Grunebaum, L., Ardizzone, J. F., Meyer, A., ir kt. Frequent Factor II G20210A Mutation In Idiopathic Portal Vein Thrombosis. *Gastroenterology*. 1999; 116 (1): 144–8.
230. Bernades, P., Baetz, A., Lévy, P., Belghiti, J., Menu, Y., Fékété, F. Splenic and portal venous obstruction in chronic pancreatitis. A prospective longitudinal study of a medical-surgical series of 266 patients. *Dig Dis Sci*. 1992 Mar; 37 (3): 340–6.
231. Pfitzner, J. Poiseuille and his law. *Anaesthesia*. 1986; 31: 273–275.
232. Perret, R. S., Sloop, G. D. Increased peak blood velocity in association with elevated blood pressure. *Ultrasound Med Biol*. 2000; 26: 1387–1391.
233. Gullo, L., Migliori, M., Olah, A., ir kt. Acute Pancreatitis In Five European Countries: Etiology And Mortality. *Pancreas*. 2002; 24: 223–227.
234. Iranpour, P., Lall, C., Houshyar, R., Helmy, M., Yang, A., Choi, J.-I., ir kt. Altered Doppler Flow Patterns In Cirrhosis Patients: An Overview. *Ultrasonography*. 2016; 35 (1): 3–12.


235. Balci, A., Karazincir, S., Sumbas, H., Oter, Y., Egilmez, E., Inandi, T. Effects Of Diffuse Fatty Infiltration Of The Liver On Portal Vein Flow Hemodynamics. *J Clin Ultrasound JCU*. 2008; 36 (3): 134–40.
236. Stankovic, Z., Csatari, Z., Deibert, P., Euringer, W., Blanke, P., Kreisel, W., ir kt. Normal and Altered Three-dimensional Portal Venous Hemodynamics in Patients with Liver Cirrhosis. *Radiology*. 2012; 262 (3): 862–73.
237. de Vries, P. J., van Hattum, J., Hoekstra, J. B., de Hooge, P. Duplex Doppler Measurements Of Portal Venous Flow In Normal Subjects. Inter- And Intra-Observer Variability. *J Hepatol*. 1991; 13 (3): 358–63.
238. Carlisle, K. M., Halliwell, M., Read, A. E., Wells, P. N. Estimation Of Total Hepatic Blood Flow By Duplex Ultrasound. *Gut*. 1992; 33 (1): 92–7.
239. Zocco, M. A., Di Stasio, E., De Cristofaro, R., Novi, M., Ainora, M. E., Ponziani, F., ir kt. Thrombotic Risk Factors In Patients With Liver Cirrhosis: Correlation With MELD Scoring System And Portal Vein Thrombosis Development. *J Hepatol*. 2009; 51 (4): 682–9.
240. Afif, A. M., Chang, JP.-E., Wang, Y. Y., Lau, S. D., Deng, F., Goh, S. Y., ir kt. A Sonographic Doppler Study Of The Hepatic Vein, Portal Vein And Hepatic Artery In Liver Cirrhosis: Correlation Of Hepatic Hemodynamics With Clinical Child Pugh Score In Singapore. *Ultrasound*. 2017; 25 (4): 213–21.
241. Anand, D. A., Sonawane, D. B., Gupta, D. S., Tembhekar, D. N., Titare, D. P., ir kt. Portal Hypertension Evaluation by Doppler Ultrasound. *IOSR J Dent Med Sci*. 2014; 13 (12): 25–8.
242. Lucendo Villarín, A. J., Carrión Alonso, G., Martín Chavarri, S., Allona Kraue, M., Prado Rodríguez, J.R. Acute Pancreatitis And Protein C Deficiency As A Cause Of Mesenteric Venous Thrombosis. *Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig*. 2006; 98 (7): 553–4.
243. Lin, H. Y.-H., Lin, Z.-Y., Shih, P. M.-C., Chuang, W.-L. Acute Pancreatitis Complicated With Transient Portal Venous Thrombosis

- In One Patient With Hepatocellular Carcinoma And Cirrhosis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2007; 23 (5): 254–8.
244. Cheung, D. Y., Kim, J. K., Jo, D. H., Oh, H. J., Kim, T. H., Lee, S. Y., ir kt. A Case Of Portal Vein Thrombosis Associated With Acute Pancreatitis And Cholangitis. *Korean J Gastroenterol Taehan Sohwagi Hakhoe Chi.* 2005; 46 (1): 60–5.
 245. Condat, B., Pessione, F., Hillaire, S., Denninger, M. H., Guillin, M. C., Poliquin, M., ir kt. Current Outcome Of Portal Vein Thrombosis In Adults: Risk And Benefit Of Anticoagulant Therapy. *Gastroenterology.* 2001; 120 (2): 490–7.
 246. Li, S., Shang, D., Varghese, H. J., Liu, M., Li, X., Tong, M. Occult Portal Venous System Thrombosis Complicating Acute Pancreatitis: Three Case Reports And A Literature Review. *Int J Clin Exp Med.* 2016; 9 (2): 3621–3627.
 247. Balasubramanian, P., Boopathy, V., Govindasamy, E., Venkatesh, B. P. Assessment of Portal Venous and Hepatic Artery Haemodynamic Variation in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Patients. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2016; 10 (8): TC07-10.
 248. Adam, S. S., Key, N. S., Greenberg, C. S. D-Dimer Antigen: Current Concepts And Future Prospects. *Blood.* 2009; 113 (13): 2878–87.
 249. Deng, M.-H., Liu, B., Fang, H.-P., Pan, W.-D., Tang, Z.-F., Deng, P., ir kt. Predictive Value Of D-Dimer For Portal Vein Thrombosis After Portal Hypertension Surgery In Hepatitis B Virus-Related Cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2007; 13 (48): 6588–6592.
 250. Kabrhel, C., Mark Courtney, D., Camargo, C. A., Plewa, M. C., Nordenholz, K. E., Moore, C. L., ir kt. Factors Associated With Positive D-dimer Results in Patients Evaluated for Pulmonary Embolism: Factors Associated With Positive D-Dimers. *Acad Emerg Med.* 2010; 17 (6): 589–97.
 251. Zhang, D.-L., Hao, J.-Y., Yang, N. Value Of D-Dimer And Protein S For Diagnosis Of Portal Vein Thrombosis In Patients With Liver Cirrhosis. *J Int Med Res.* 2013; 41 (3): 664–72.

252. Qi, X., Li, H., Guo, X., Dai, J. Role of D-dimer in the Development of Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis: A Meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol.* 2015; 21 (3): 165.
253. van Hylekama Vlieg, A., Baglin, C.A., Luddington, R., MacDonald, S., Rosendaal, F. R., Baglin, T. P. The risk of a first and a recurrent venous thrombosis associated with an elevated D-dimer level and an elevated thrombin potential: results of the THE-VTE study. *J Thromb Haemost.* 2015; 13 (9): 1642–52.
254. Dumnicka, P., Kusnierz-Cabala, B., Sporek, M., Mazur-Laskowska, M., Gil, K., Kuzniwski, M., Ceranowicz, P., Warzecha, Z., Dembinski, A., Bonior, J., et al. Serum concentrations of angiopoietin-s and soluble frm-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) are associated with coagulopathy among patients with acute pancreatitis. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: 753.
255. Davalos, D., Akassoglou, K. Fibrinogen As A Key Regulator Of Inflammation In Disease. *Semin Immunopathol.* 2012; 34 (1): 43–62.
256. Repetto, O., De Re, V. Coagulation And Fibrinolysis In Gastric Cancer: Coagulation And Fibrinolysis In Gastric Cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 2017; 1404 (1): 27–48.
257. Larvin, M. Assessment Of Severity And Prognosis In Acute Pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997; 9 (2): 122–30.

PRIEDAI

A priedas. Leidimo atlikti biomedicininį tyrimą protokolas



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS
Viešoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius, tel. (8 5) 268 7001, faks. (8 5) 272 8646, el. p. infor@cr.vu.lt
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810.
Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8701, (8 5) 239 7800, faks. (8 5) 239 8705,
el. p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ

2015-03-03 Nr.158200-15-774-291

Tyrimo pavadinimas:
Uždegiminių, krešėjimo faktorių ir kepenų kraujotakos įtaka vartų ar/ir blužnies venų trombozės išsivystymui sergant kasos uždegimu

Protokolo Nr.: UP-LP-VVT-001
Versija: 002
Data: 2015-03-02

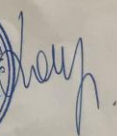
Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma:
Versija: 001
Data: 2014-12-15


Pagrindiniai tyrėjai: **Jonas Valantinas**
Įstaigos pavadinimas: VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santariškių klinikos Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centras Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius

Adresas:
Leidimas galioja iki: 2018-10-31

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2015/03, vykusio 2015 m. kovo. 3 d., sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. dr. Laimutė Jakavonytė	filosofija	ne
2	prof.dr. Jolanta Dadonienė	epidemiologija, medicina	taip
3	doc.dr. Jaunius Gumbis	teisė	ne
4	Genovaitė Bulzgytė	slauga	taip
5	Laura Linkevičienė	odontologija	taip
6	prof.dr. Augustina Jankauskienė	medicina	ne
7	dr. Laura Malinauskienė	medicina	taip
8	Eglė Zubiene	psichologija	taip
9	Ugnė Šakinienė	pacientų teisės	ne

Pirmininkė  Laura Malinauskienė



B priedas. Asmens informavimo forma

Autoriai: Prof. J. Valantinas, gyd. A. Mickevičius

Versija: 001

Protokolo numeris: ŪP-LP-VVT-001

Protokolo data: 2014-12-15

Protokolo versija: 001

Šis tyrimas vykdomas vadovaujantis protokolu, laikantis geros klinikinės praktikos standartais, Helsinkio deklaracijos ir kitais šią veiklą reglamentuojančiais įstatymais.

Asmens informavimo forma

Gerbiamas paciente,

Jūs esate kviečiamas prisidėti prie tyrimo, skirto ligoniams, kuriems nustatyta ūminio / lėtinio kasos uždegimo ir / ar kepenų vartų venos trombozės diagnozė. Jums siūloma prisidėti prie šio tyrimo, nes Jums diagnozuota ūminis / lėtinis kasos uždegimas ir / ar kepenų vartų venos trombozė.

Kad galėtumėte dalyvauti šiame tyrime, svarbu, kad suprastumėte jo esmę. Jūs galėsite laisvai nuspręsti dėl dalyvavimo šiame tyrime. Jei pasirašysite informuoto asmens sutikimo formą, tai reikš, kad visiškai supratote pateiktą informaciją ir sutinkate dalyvauti šiame tyrime.

Jei skaitant šią asmens sutikimo formą Jums kyla neaiškumų ar papildomų klausimų, galite pasiteirauti gydytojo tyrėjo, kuris paaiškins visą su šiuo tyrimu susijusią informaciją. Prieš pasirašydami šio tyrimo informuoto asmens sutikimo formą, galite ją pasiimti ir pasitarti su šeimos nariais ar draugais.

Tyrimo tikslas ir procedūros

Klinikinėje praktikoje yra pastebėta, kad sergant tiek lėtiniu, tiek ūminiu pankreatitu dažnai pasitaiko (iki 20 proc. sergančiųjų) kepenų vartų venos trombozės. Šis tyrimas leistų nustatyti, kokie rizikos veiksniai (uždegiminiai, krešėjimo, kepenų kraujotakos) lemia kepenų vartų venos trombozių išsivystymą, sergant lėtiniu, ūminiu pankreatitu. Nustatyti galimi keli krešėjimo sistemos faktoriai, kurie turi įtakos trombozių išsivystymui, tačiau kol kas pasaulyje nėra atlikta daug tyrimų, kuriais būtų nustatyta koreliacijos tarp uždegiminių rodiklių, krešėjimo faktorių ir kepenų kraujotakos indeksų, kurie tiksliai leistų numatyti trombozių išsivystymo tikimybę.

Šio tyrimo tikslas – nustatyti, kokie rizikos veiksniai (uždegiminiai, krešėjimo sistemos, kepenų kraujotakos rodikliai) lemia vartų venos trombozių išsivystymą sergant lėtiniu, ūminiu pankreatitu. Tai Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto inicijuotas tyrimas. Šiame tyrime planuojamas pacientų skaičius yra apie 150. Tyrimas bus vykdomas tik Vilniaus universiteto Santariškių klinikose. Tyrimas truks iki 2018m. – 10 mėnesių. Pagrindinis tyrimo tyrėjas yra prof. Jonas Valantinas, papildomas tyrėjas gyd. gastroenterologas Artautas Mickevičius.

Jums iš rutiniškai (Vilniaus universiteto Santariškių klinikų konsultacinėje poliklinikoje ir / ar Gastroenterologijos skyriuje) paimtų kraujo mėginių bus tiriami kraujo rodikliai bei papildomi rodikliai, kurie nebuvo atlikti rutininio patikrinimo metu – PLT, ADTL, CRB, D-dimerus, Na, K, Cl, Ca, SPA, INR, vWF, krešėjimo faktorius VIII, lipazės aktyvumas (su tyrimu susijusių papildomų intervencijų nebus atliekama) ir atliekamas kepenų kraujotakos echoskopinis tyrimas Dopplerio režimu (neinvazinis metodas). Jums reikės atvykti du kartus (po 3 ir 6 mėn.) į VULSK Gastroenterologijos skyrių, kur bus kartojamas kepenų kraujotakos echoskopinis tyrimas.

Nauda

Galima šio tyrimo nauda yra mokslinė ir praktinė. Mokslinė tyrimo nauda pagrįsta statistiškai reikšmingų VVT išsivystymo, sergant ŪP ir LP, rizikos veiksnių nustatymu, planuojant prevencijos priemones VVT išsivystymui, sergant ŪP, LP, Lietuvos Respublikos mastu. Atsižvelgiant į tai, kad Lietuvoje nevykdomas sergančiųjų / sirgusių LP / ŪP stebėjimas, praktinė tyrimo nauda yra galimybė nustatyti pacientus, priklausančius

didesnei rizikos grupei (VVT išsivystymui) ir imtis priemonių, užtikrinančių efektyvų rizikos valdymą.

Nauji rezultatai

Jūs būsite informuoti, jei pasikeis šio tyrimo eiga, kuri gali turėti įtakos Jūsų sprendimui toliau dalyvauti tyrime. Jei atsirastų papildomų svarbių pasikeitimų, Jūs bus paklausta, ar norite toliau dalyvauti šiame tyrime, ir paprašyta iš naujo pasirašyti sutikimo formą. Taip pat Jūs turite teisę pasitraukti iš tyrimo bet kuriuo metu be jokių apribojimų ar kitų pasekmių, susijusių su tolimesne Jūsų sveikatos priežiūra ar gydymu.

Žalos kompensacija

Šis tyrimas nėra intervencinis. Tai mažos rizikos tyrimas, kuris apdraustas įstaigos, kurioje jisvyks (Vilniaus universiteto Santariškių klinikos). Galimos žalos tiriamiesiems dėl atliekamo prospektyvinio tyrimo nėra. Dalyvauti tyrime nerizikinga, todėl Jūs negausite jokios kompensacijos už žalą.

Tyrimo išlaidos

Jums bus garantuotas nemokamas kepenų vartų venos kraujotakos echoskopinis ištyrimas, kraujo tyrimai, iš kurių papildomai bus nustatomi uždegiminiai rodikliai bei tam tikri krešėjimo faktoriai. Jums nebus mokama už tai, kad dalyvaujate šiame tyrime. Jums nebus kompensuojamos jokios kitos išlaidos.

Konfidencialumas

Tik šio tyrimo tyrėjai, koordinatoriai, auditoriai, Lietuvos biomedicininė tyrimų priežiūros institucijos pareigūnai turės prieigą prie informacijos, galinčios identifikuoti Jūsų vardą. Šie asmenys privalo tvirtai laikytis visų Lietuvos Respublikos duomenų apsaugos teisės aktų. Duomenys bus saugomi 5 metus, už Jus galinčius identifikuoti duomenų apsaugą bus atsakingas tyrimo centras.

Gydymo saugumui ir efektyvumui svarbūs tyrimo rezultatai ir kita informacija gali būti pateikta šalies valstybės institucijoms. Šiuo atveju visa informacija, susijusi su Jumis, bus koduota specialiu numeriu. Jūs asmeniškai nebūsite identifikuotas (-a) jokiuose pranešimuose ar publikacijose, susijusiose su šiuo tyrimu.

Tyrimo kontaktiniai asmenys

Jūs galite paskambinti gydytojui _____ telefonu _____, jei turite bet kokių klausimų apie šį tyrimą ar savo dalyvavimą šiame tyrime. Jei turite bet kokių klausimų apie savo, kaip mokslinio tyrimo dalyvio, teises, klausimų apie dalyvavimą tyrime arba nusiskundimų tyrimu, galite susisiekti su asmeniu, kuris yra nepriklausomas nuo tyrimo.

DĖKOJAME UŽ JŪSŲ APSISPRENDIMĄ DALYVAUTI ŠIAME TYRIME

C priedas. Informuoto asmens sutikimo forma

Klinikinis tyrimas – lėtinio kasos uždegimo ir lengvo laipsnio ūminio kasos uždegimo įtaka vartų veninės sistemos kraujotakai

Protokolo numeris: ŪP-LP-VVT-001

Protokolo data: 2014-12-15

Protokolo versija: 001

Informuoto asmens sutikimo forma

Versija: 001

Data: 2014-12-15

Informacija apie tyrimą ir dalyvavimą jame perskaičiau ir supratau. Man buvo atsakyta į visus man iškilusius klausimus aiškiai ir man suprantama kalba. Taip pat patvirtinu, kad turėjau pakankamai laiko apsispręsti. Suprantu, kad mano dalyvavimas šiame tyrime yra savanoriškas. Aš sutinku dalyvauti šiame tyrime.

Man buvo įteikta Asmens informavimo bei informuoto asmens sutikimo formos kopija.

Tyrimo dalyvio vardas,
pavardė.....

Tyrimo dalyvio parašas

Data.....

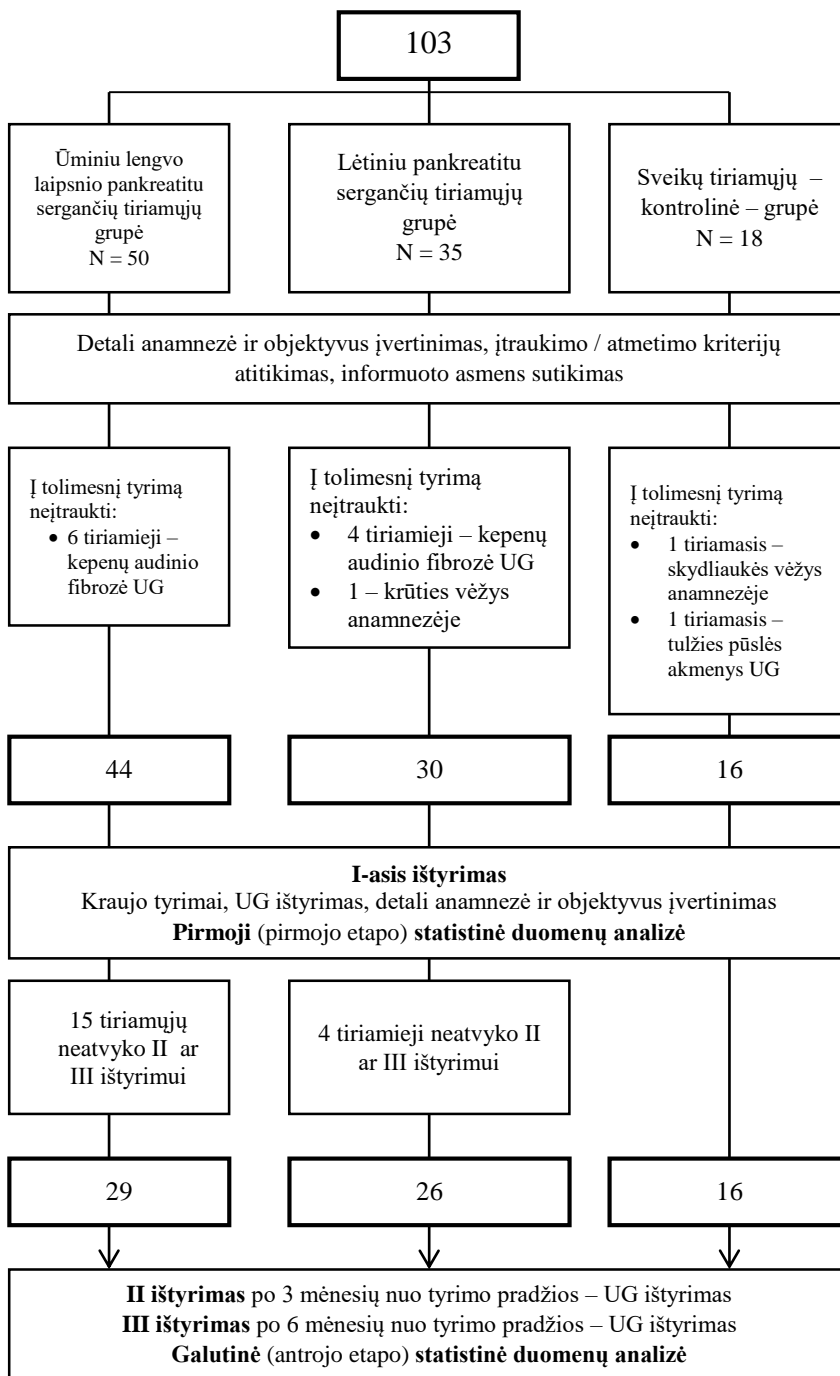
Aš leidžiu, išlaikant profesinę paslaptį, mokslinio tyrimo ar kontrolės tikslais šio tyrimo tyrėjams, vietos ir užsienio kontroliuojančioms institucijoms ir etikos komitetams laikotarpiu iki 5 metų po tyrimo pabaigos naudotis tyrimo metu gautais mano mediciniais duomenimis.

Tyrimo dalyvio vardas, pavardė
.....

Tyrimo dalyvio parašas

Data

D priedas. Struktūrinė tiriamųjų atrankos į tyrimą schema



PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju:

Darbo vadovui prof. dr. Jonui Valantinui už pasitikėjimą, išmintį bei daugybę pamokų, kurias jo vadovaujamas išmokau;

Recenzentams med. dr. Ievai Stundienei, prof. dr. Tomui Poškui, prof. dr. Audriui Šileikiui už vertingas pastabas ir komentarus, padėjusius patobulinti darbą;

Prof. dr. Tomui Poškui už palaikymą, supratingumą ir vertingus patarimus;

VU Medicinos fakulteto Mokslo ir doktorantūros reikalų prodekanei prof. dr. Janinai Tutkuvienei už patarimus ir nuoširdžią pagalbą visų doktorantūros studijų metu;

VULSK Gastroenterologijos skyriaus ir Endoskopinės diagnostikos ir minimaliai invazinės chirurgijos skyriaus kolegoms už palaikymą;

Slaugytojai Ievai Narkūnienei už didelę pagalbą atliekant echoskopinius tyrimus;

VULSK Gastroenterologijos sk. slaugytojoms už visus paimtus kraujo mėginius;

Ypač dėkoju žmonai Vaivai Mickevičienei, dukroms Ignei ir Gytei už supratingumą, kantrybę, visokeriopą pagalbą rašant darbą;

Tėvams ir močiutei už rūpestį.

SANTRAUKA

Trumpa informacija apie disertantą:

Gimimo data: 1985 06 11

Išsilavinimas:

2010-2014	VU Medicinos fakultetas, Gastroenterologijos rezidentūra, įgyta gyd.gastroenterologo profesinė kvalifikacija
2004-2010	VU Medicinos fakultetas, Medicina, įgyta medicinos gydytojo profesinė kvalifikacija
2000-2004	Vilniaus licėjus
1996-2000	Vilniaus M. Daukšos vidurinė mokykla
1992-1996	Vilniaus Baltupių vidurinė mokykla

Darbo patirtis:

Nuo 2014 rugpjūčio mėn.	Vilniaus universiteto ligoninės, Santaros klinikos; Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centras; Endoskopinės diagnostikos ir minimaliai invazinės chirurgijos skyrius Gyd. Endoskopusuojas
Nuo 2015 rugsėjo mėn.	VU Medicinos fakultetas, Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika Rezidentų vadovas
Nuo 2015 spalio mėn.	Medicinos diagnostikos ir gydymo centras Gyd. Endoskopusuojas
2014 rugpjūčio mėn. – 2018 spalio mėn.	Vilniaus universiteto ligoninės, Santaros klinikos; Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centras; Gastroenterologijos skyrius Gyd. Gastroenterologas

Tarptautinių kursų dalyvis:

2018 10 25-26	ERBE Hybrid knife learning course, Berlin, Germany.
2017	19th Düsseldorf International Endoscopy Symposium, Dusseldorf, Germany.
2016	47th Annual Meeting of the American Pancreatic Association, Boston, Spalis 2016
2014-2016	Tarptautinio projekto „PANCREAS 2000“ DALYVIS Vykdomi tarptautiniai moksliniai tyrimai pankreatologijos srityje
2015 10mėn.	Tarptautinė konferencija „UNITED GASTROENTEROLOGY WEEK,, Barselona, Ispanija
2012 10mėn.	Tarptautinė konferencija „UNITED GASTROENTEROLOGY WEEK,, Amsterdamas, Olandija
2011	LATVIAN GASTROENTEROLOGY CONGRESS WITH ICIPATION“ (V Latvijos gastroenterologijos kongresas)

Narystė:

- Lietuvos gastroenterologų draugija
- Pasaulio gastroenterologų draugija
- Lietuvos transplantologų asociacija

PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

Publikacijos mokslinio darbo tema

- Mickevičius, A., Valantinas, J. Biocheminių kraujo rodiklių ryšys su vartų venos kraujotaka esant kasos uždegimui. *Laboratorinė medicina*. 2018; t. 20, Nr. 4 (80): 243–249.
- Mickevičius, A., Valantinas, J. The Effect of Chronic Pancreatitis on Portal Venous Velocities. *Biomed J Sci & Tech Res*. 2018; 10(1).
- Mickevičius, A., Valantinas, J., Stanaitis, J., Jucaitis, T., Mašalaitė, L. Effect of Mild Acute Pancreatitis on the Portal Venous Velocities. *Medicina*. 2019; 55: 211.

Pranešimai mokslinio darbo tema

- Stendinis pranešimas: Rasch, S., Valantiene, I., Mickevicius, A., Beer, S., Rosendahl, J., Charnley, R. M., Robinson, S. M. *Quality of life predictors in chronic pancreatitis: a European cohort study*. 47th Annual Meeting of the American Pancreatic Association. 2016; Bostonas, JAV.
- Žodinis pranešimas: Mickevicius, A. *Ultrasound of chronic portal vein thrombosis*. International scientific conference of Lithuanian ultrasound association. 2015, Palanga, Lietuva.
- Stendinis pranešimas: Mickevicius, A. *Effect of mild acute pancreatitis on the portal venous velocities*. Canadian Digestive Disease Week Meeting. 2019, Banff, Kanada.

Kitos publikacijos ir pranešimai

- Kiss, S., Izbéki, F., Halász, A., Varga, M., Vincze, A., Szilárd, G., Bajor, J., Hágendorn, R., Czimmer, J., Mátrai, P., Hamvas, J., Varjú, P., Crai, S., Mickevicius, A., Patai, A., Ihász, M., Takács, T., Szentesi, A., Párniczky, A., Hegyi, P. *Predictive biomarkers of pancreatic necrosis in acute pancreatitis*. 50th European Pancreatic Club 2018 – EPC2018. 2018, Berlynas, Vokietija.

- Rasch, S., Valantiene, I., Mickevicius, A., Beer, S., Rosendahl, J., Charnley, R. M., Robinson, S. M. Chronic pancreatitis: Do serum biomarkers provide an association with an inflammaging phenotype? *Pancreatology*. 2016; 16 (5): 708–14.
- Robinson, S.M., Rasch, S., Beer, S., Valantiene, I., Mickevicius, A., Schlaipfer, E., Mann, J., Maisonneuve, P., Charnley, R.M., Rosendahl, J. Systemic inflammation contributes to impairment of quality of life in chronic pancreatitis. *Scientific Reports*. Priimtas spaudai 2019 05 01.
- Kiss, S., Földi, M., Izbéki, F., Mickevicius A., et al. *Biomarkers in acute necrotizing pancreatitis*. UEG Week 2019. 2019, Barselona, Ispanija.
- Szentesi, A., Párniczky, A., Vincze, A., Bajor, J., Mickevicius A., et al. *Metabolic syndrome factors elevate the risk for severity, mortality, and complications in acute pancreatitis*. 51st Annual Meeting of the European Pancreatic Club. 2019, Bergenas, Norvegija.
- Kiss, S., Mickevicius, A., et al. *Predictive biomarkers of pancreatic necrosis in acute pancreatitis*. 51st Annual Meeting of the European Pancreatic Club. 2019, Bergenas, Norvegija.
- Mikó, A., Mickevicius, A., et al. *A Multicenter, International Cohort Analysis of 1435 Patients to Support Clinical Trial Design in Acute Pancreatitis*. 51st Annual Meeting of the European Pancreatic Club. 2019, Bergenas, Norvegija.
- Kui, B., Gódi, S., Bajor, J., Farkas, H.P., Mickevicius, A., et al. *Early Achievable SeveritY (EASY) index for simple and accurate expedite risk stratification in acute pancreatitis*. UEG Week 2018. 2018, Viena, Austrija.
- Kiss, S., Izbéki, F., Halász, A., Varga, M., Mickevicius, A., et al. *Predictive biomarkers of pancreatic necrosis in acute pancreatitis*. 50th European Pancreatic Club 2018. 2018, Berlynas, Vokietija.

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, LT-10222 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt,
www.leidykla.vu.lt
Tiražas 40 egz.