

VILNIUS UNIVERSITY

Artautas  
MICKEVIČIUS

# Effect of chronic pancreatitis and mild acute pancreatitis on portal venous velocities

**SUMMARY OF DOCTORAL DISSERTATION**

Medicine and Health Sciences,  
Medicine M 001

---

VILNIUS 2019

This dissertation was written between 2014 and 2018 at Vilnius University in cooperation with Vilnius University Hospital Santaros Clinics. The research was supported by the Research Council of Lithuania, doctoral studies were financed from the EU structural funds.

**Academic supervisor:**

**Prof. Habil. Dr. Jonas, Valantinas** Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine, M 001.

This doctoral dissertation will be defended in a public meeting of the Dissertation **Defence Panel:**

**Chairman – Prof. Dr. Janina, Tutkuvienė** Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine, M 001.

**Members:**

**Prof. Dr. Vytautas, Kasiulevičius** Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine, M 001.

**Prof. Habil. Dr. Limas, Kupčinskas** Lithuanian University of Health Sciences, Medicine and Health Sciences, Medicine, M 001.

**Prof. Dr. Matthias Lohr** Karolinska Institutet, Medicine and Health Sciences, Medicine, M 001.

**Prof. Dr. Audrius, Šileikis** Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine, M 001.

The dissertation shall be defended at a public meeting of the Dissertation Defence Panel at 2 PM / on 3 July 2019 in Room E–122 of the Vilnius University Hospital Santaros Clinics.

Address: Santariškių str. 2, Room No E–122, LT08406, Vilnius, Lithuania.

Tel. +370 5 236 5000; e-mail: [info@santa.lt](mailto:info@santa.lt)

The text of this dissertation can be accessed at the library of VU, as well as on the website of Vilnius University: [www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius](http://www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius).

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Artautas  
MICKEVIČIUS

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

**DAKTARO DISERTACIJOS SANTRAUKA**

Medicinos 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).

**Gynimo taryba:**

Pirmininkė – **prof. dr. Janina Tutkuvienė** (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Nariai:

**prof. dr. Vytautas Kasiulevičius** (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

**prof. habil. dr. Limas Kupčinskas** (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

**prof. dr. Matthias Lohr** (Karolinos institutas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

**prof. dr. Audrius Šileikis** (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija ginama viešame Gynimo tarybos posėdyje 2019 m. liepos mėn. 3 d. 14:00 val. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų auditorijoje E–122. Adresas: Santariškių g. 2, E–122, LT08406, Vilnius, Lietuva, tel. +370 5 236 5000; el. paštas: info@santa.lt.

Disertaciją galima peržiūrėti VU bibliotekoje ir VU interneto svetainėje adresu: <https://www.vu.lt/naujienos/ivykiu-kalendorius>

## INTRODUCTION

Pancreatitis is one of the most common diseases of the gastrointestinal tract, and the main reason for the hospitalization amongst all gastrointestinal disorders all over the World [Crockett S.D., et al., 2018; Peery A.F., et al., 2015]. The incidence of both acute [Staudacher J.J., et al., 2017; Ikeura T., et al., 2017; Youn G.J., et al., 2017] and chronic [Kleeff J., et al., 2017; Cote G.A., et al., 2011] pancreatitis is increasing every year. Despite accurate incidence of pancreatitis in Lithuania is not known, high alcohol consumption level made acute (AP) or chronic pancreatitis (CP), as well as their complications, one of the most frequent diagnoses among Lithuanians.

Majority of AP cases (about 80 percent) are mild, requiring only symptomatic treatment, and patients become well in one – two weeks. Far more attention is paid to a moderately severe or severe AP that is characterized by the necrosis of the pancreatic parenchyma, edema and / or necrosis of the surrounding tissues, systemic inflammatory response syndrome, and organ dysfunction. In case an organ dysfunction lasts longer than 48 hours, the mortality rate reaches as much as 50 percent [UK Guidelines for the Management of Acute Pancreatitis, 2005], if it lasts longer than 7 days – the mortality increases by 33 percent more [Atasoy C., et al., 2006; Romagnuolo J., et al., 2016]. Because of quick remission, patients with a mild AP are paid little attention to, they are rarely followed afterwards, and changes in case of a mild AP are not that well examined compared to those in case of a severe AP.

Chronic pancreatitis (CP) is still a challenge in clinical practice. Fibrosis of pancreatic parenchyma that develops in case of a chronic process irreversibly damages both exocrine and endocrine pancreatic functions, and consequently health related quality of life. Unfortunately, despite improving diagnostic tools, early stages of CP are still a challenge to diagnose. And only later, stages of the disease have characteristic signs to diagnose a definite CP.

Anatomic localization of pancreas is the reason why its inflammation is associated with various complications, one of which is a disturbance in portal venous system blood flow. For a long time, portal vein thrombosis (PVT) was known to be a complication of CP, especially when acute episodes of CP repeat frequently or cyst in the tail of the pancreas forms. Severe acute pancreatitis, especially necrotizing, is noticed to be associated with acute PVT as well. Recent medical literature presented several cases when even mild acute pancreatitis was associated with a clinically insignificant PVT only visible in radiological images. After symptoms of AP resolved, recanalization of a portal vein lumen was spontaneous. Though information about the PVT pathophysiology was insufficient for a long time, recent studies claim the etiology to be multifactorial: Virchow triad is the key to PVT formation. Despite new conditions associated with a hypercoagulation are being found (as many as 60 percent of all PVT cases are related to myeloproliferative conditions), only few studies paid attention to the other part of Virchow triad – stasis and blood flow changes in the vessel. Portal venous velocities, measured using a Doppler ultrasonography, are well documented among healthy individuals; however, results are not homogeneous and vary a lot. There is much less information about the changes in a blood flow during the AP or CP. Portal venous velocities and their changes during the pancreatic inflammation have not been assessed at all. It remains unclear whether mild acute pancreatitis or chronic pancreatitis (without exacerbation) have any noticeable influence on the blood flow in portal venous system – turbulent blood flow, decrease in portal velocities or formation of thrombi near the vascular wall.

### 1.1. AIM OF THE STUDY

The aim of this study is to assess changes in portal venous velocities in case of a chronic pancreatitis and mild acute pancreatitis compared to healthy individuals.

## 1.2. OBJECTIVES OF THE STUDY

1. To determine parameters of portal venous velocities in healthy adult individuals;
2. To assess parameters of portal venous velocities in adult patients diagnosed with a chronic pancreatitis (not in an acute phase);
3. To assess parameters of portal venous velocities in adult patients diagnosed with a mild acute pancreatitis;
4. To evaluate demographic factors that influence changes in portal venous velocities in case of a pancreatic inflammation;
5. To determine the association between laboratory biochemical and coagulation markers and portal venous velocities in case of a pancreatic inflammation.

## 1.3. RELEVANCE AND SCIENTIFIC NOVELTY OF THE RESEARCH

During the research, portal venous velocities of healthy Lithuanians were evaluated, as well as changes in portal venous velocities at the time of a chronic or mild acute pancreatitis.

First of all, normal values of portal venous velocities in Lithuanian population were established for the first time, and results were compared to the ones obtained by foreign authors. Secondly, portal venous velocities have never been assessed during a chronic or mild acute pancreatitis. Many researchers assessed the lumen of the portal vein or formation of a thrombus in case of CP or mild AP; however, subtle or early changes in velocities were never measured. Retrospective and prospective studies noticed that the risk of portal vein thrombosis in case of a CP increases when acute episodes repeat frequently or cyst in the pancreatic tail forms. This research is the first to measure velocities in the portal system for patients with a CP, and evaluate whether these changes are noticeable and would help to foresee portal vein thrombosis.

Portal venous velocities were measured in the case of a mild AP as well, and it was done for the first time. As with a CP, diameter or formation of thrombus, risk factors for portal vein thrombosis in case of AP were studied in many researches earlier; however, this is the first study to include mild AP cases exclusively and to measure detailed velocities at the time of acute phase and 6 months later to evaluate if AP has any effect on portal venous velocities.

## 2. MATERIALS AND METHODS

### 2.1. PLAN OF THE STUDY

Considering the aim and objectives of the study, programme of this scientific work was composed at the beginning of the research:

1. Literature review; research protocol and other documentation required for the research were prepared; approval to perform the research from the Lithuanian Bioethics Committee was received.
2. Selection of participants based on the chosen inclusion criteria, differentiation to the three study groups.
3. Abdominal Doppler ultrasonography was performed to evaluate a blood flow of the portal vein and its branches, hepatic artery and hepatic vein:
  - a) Healthy individuals – control group;
  - b) Participants with a mild acute pancreatitis;
  - c) Participants with a chronic pancreatitis (with no signs and symptoms of an exacerbation).
4. Follow-up abdominal Doppler ultrasonography was performed after three months evaluating blood flow of the portal vein and its branches, hepatic artery and vein.
5. Follow-up abdominal Doppler ultrasonography after six months evaluating blood flow of the portal vein and its branches, hepatic artery and vein.



6. Data handling and statistical analysis; evaluation of factors related to changes in the portal venous velocities.

## 2.2. MATERIAL AND METHODS

This scientific work was conducted since May 2015 to April 2018 in Vilnius University Hospital Santaros Clinics, Centre of Hepatology, Gastroenterology and Dietetics, Department of Hepatology and Gastroenterology. The local Lithuanian Bioethics Committee approved protocol of this study (No 158200-15-774-291) (03 05 2015), an individual informed consent form was read and signed by each of study participants prior to the inclusion to the research. The ethical principles of the Declaration of Helsinki for medical research involving human subjects were fulfilled.

103 individuals participated in the study, data of 71 participants were used in the final analysis, and all of them were examined three times. All participants were divided into three groups: patients diagnosed with a mild acute pancreatitis (50 individuals at the beginning of the study); patients diagnosed with a chronic pancreatitis (35); and healthy individuals (18). Data were analyzed twice: initial analysis included data of 44 participants with an acute pancreatitis, 30 – with a chronic pancreatitis, and 16 healthy participants. Second and final analysis included 29 acute pancreatitis patients, 26 participants with a chronic pancreatitis, and 16 healthy individuals.

## 2.3. STUDY GROUPS

All participants met the defined inclusion criteria:

1. Acute pancreatitis group:
  - Acute pancreatitis diagnosed;
  - Mild acute pancreatitis based on the Revised Atlanta Classification;
  - Individuals from 18 to 80 years of age;

- Patients who agreed to participate in the study and signed the informed consent form;
  - No cardiovascular or coagulation disorders diagnosed earlier based on a medical documentation.
2. Chronic pancreatitis group:
- Chronic pancreatitis diagnosed;
  - No signs and symptoms of cholangitis and exacerbation of pancreatic inflammation;
  - Patients hospitalized to the Department of Hepatology and Gastroenterology to replace the stent of a common bile duct or a pancreatic duct;
  - Individuals from 18 to 80 years of age;
  - Patients who agreed to participate in the study and signed the informed consent form;
  - No cardiovascular or coagulation disorders diagnosed earlier based on a medical documentation.
3. Control group:
- Individuals with no signs and symptoms of an acute and chronic pancreatitis;
  - No events of acute pancreatitis in a history;
  - Individuals from 18 to 80 years of age;
  - Patients who agreed to participate in the study and signed the informed consent form;
  - No cardiovascular or coagulation disorders diagnosed earlier based on a medical documentation.

Exclusion criteria:

- Liver disease and/or its complications;
- Myeloproliferative disorder;
- Oncologic condition at the present or earlier;
- Cardiovascular disease;
- Coagulation disorder;
- Individuals younger than 18 and older than 80 years of age.

*Acute pancreatitis group.* Initially, at the beginning of the study, 50 participants were included in this group. All of them were hospitalized for the thorough diagnostical examination and treatment to the Department of Hepatology and Gastroenterology of Santaros Clinics. During the course of the study, 6 patients were excluded from the initial data analysis because of a liver fibrosis observed on an ultrasound examination; 15 more (21 patients in general) – from the final data analysis as they missed the second or third follow-up visits. Data of 44 patients were used for data analysis, 38 (86,4%) cases of acute pancreatitis were of metabolic (alcohol induced) origin. Based on the criteria established by the International Association of Pancreatology and American Pancreatic Association, acute pancreatitis was diagnosed if it met two out of three criteria:

- Clinical – upper abdominal pain;
- Laboratory parameters – serum lipase or amylase three times greater than the upper limit of normal;
- Characteristic radiologic findings (CT, MRI, ultrasound).

Based on the Revised Atlanta classification, all cases of acute pancreatitis, treated in the Department of Hepatology and Gastroenterology, are classified into three severity levels [Banks P.A., et al., 2013]:

- Mild – absence of organ failure and local or systemic complications;
- Moderately severe – transient organ failure (lasting less than 48 hours) and/or local or systemic complications;
- Severe – persistent organ failure (lasting longer than 48 hours).

This scientific research included only patients diagnosed with a mild acute pancreatitis. Severe acute pancreatitis, especially necrotizing pancreatitis, is a well known risk factor for a portal vein thrombosis, there are a lot of retrospective and prospective studies proving the fact. Nevertheless, mild acute pancreatitis comprises majority of all acute pancreatitis cases. Still, there are no studies

assessing whether mild acute pancreatitis influences blood flow in the portal vein and its branches. Therefore, only patients diagnosed with a mild acute pancreatitis and treated in the Department of Gastroenterology and Hepatology in the acute phase of the disease were chosen for the study. All participants were treated in the inpatient department for 5 to 7 days with the fluid therapy (5 ml/kg/per day of intravenous Ringer and / or 0,9 percent sodium chloride solution in the first day of hospitalization (speed of infusion – 200-300 ml per hour), decreasing to 1,5 liters per day at the end of hospitalization), pancreatic enzyme replacement therapy, analgetics (non-steroidal anti-inflammatory drugs), and diet. Generally, anticoagulants are not a part of the treatment algorithm, therefore, none of the participants, diagnosed with an acute pancreatitis received any anticoagulants.

*Chronic pancreatitis group.* In the beginning of the study, 35 patients, who were hospitalized in Santaros Clinics Department of Hepatology and Gastroenterology for the planned replacement of the stent in a pancreatic or common bile ducts, were included into this study. Patients with any signs or symptoms of an acute disease were excluded from the study. During the research course, 9 patients were excluded from the further examination and data analysis: data of 30 patients were used in the initial diagnosis (due to aliver fibrosis ant breast cancer in anamnesis, 5 patients were excluded from the study in the first stage), later 4 more participants were excluded (ones who missed the second or third appointments). Data of 26 chronic pancreatitis patients were used in the final analysis. Diagnosis of a chronic pancreatitis was established earlier, not when the patient was included into the study or at the time of associated hospitalization. Only patients who were diagnosed with a definite chronic pancreatitis based on the diagnostic radiologic algorithm, proposed by the American Pancreatic Association, were included in the study: pancreatic calcification and/or moderately or severely expressed morphologic pancreatic changes.

Moderately expressed morphologic changes of the pancreas – two or more confirmed criteria:

- Enlarged main duct (2-4mm);
- Enlarged pancreas;
- Heterogeneous pancreatic parenchyma;
- Irregular pancreatic ducts;
- Increased echogeneity of the main duct wall;
- Pancreatic cavities (<10mm);
- Irregular contour of the head/body of the pancreas.

All patients had symptoms and etiologic factors characteristic of a chronic pancreatitis as well: acute pancreatitis in a history, heavy alcohol consumption in a history, abdominal pain, steatorrhea decreasing after a pancreatic enzyme replacement therapy and others.

Participants were hospitalized in the Department of Hepatology and Gastroenterology from 3 to 5 days. Abdominal ultrasound was performed and blood samples taken during the first 24 hours of hospitalization. Planned general anesthesia and endoscopic retrograde cholangiography for the stent replacement procedure was performed on the second day of hospitalization, therefore, did not interfere with the research. Following the procedure, patients were given an intravenous fluid therapy and analgetics if needed.

*Control group – healthy participants.* 18 volunteers composed the control group. After reading and signing the informed consent form, they were invited to participate in the scientific study. In order to keep with the inclusion and exclusion criteria, all participants were thoroughly examined. Detailed anamnesis was collected and all medical documentation of each participant reviewed, after which one participant was excluded from the research (thyroid cancer in anamnesis). Thorough examination included: measuring arterial blood pressure and heart rate, abdominal palpation, examining leg veins and peripheral edemas. Abdominal ultrasound was performed to measure liver size and

structure, size and contour of the gallbladder, as well as structure of the pancreas, its size, structure and integrity of the pancreatic duct, abdominal lymphnodes for lymphadenopathy. After abdominal ultrasonography, one patient was excluded from the study due to gallbladder stones. Blood samples were taken for biochemical analysis in order to evaluate medical state of volunteers: concentrations of unconjugated and conjugated bilirubin, alanine transaminase, aspartate transaminase, alkaline phosphatase, gamma glutamyltransferase and glucose, and lipidogram. Therefore, 16 healthy individuals were finally included into the final examination and data analysis as a control group.

#### 2.4. STUDY COURSE

All participants were introduced with the course of the research and the consent to participate in the study was received. This study was composed of three stages separated by three months interval each.

During the first examination, venous blood samples were taken for each participant to perform complete blood count, biochemical and coagulation tests. For patients diagnosed with an acute and chronic pancreatitis, starving blood samples were taken in the Department of Hepatology and Gastroenterology during the first 24 hours of hospitalization by the nurse in the blood – sampling room during the venipuncture. Healthy participants' blood samples were taken in the morning in the blood – sampling room in the Centre of Laboratory Medicine of Santaros Clinics. At the same day, participant's height, weight and body mass index, arterial blood pressure and heart rate were measured. Abdominal Doppler ultrasonography was performed for each participant at the same day. Examined in detail were pancreatic parenchyma, liver vessels and their velocities. 90 participants took part in the initial examination, demographic, laboratory and ultrasound results were used in the initial data analysis.

The second examination was performed after three months. Abdominal Doppler ultrasonography was performed. After three

more months – thus, six months after the inclusion to the study – participants were examined the third time. Abdominal Doppler ultrasonography was performed. Neither complete blood count nor biochemical or coagulation tests were repeated during the second and third visits. Data from the second and third examinations were used in the second stage of the analysis. During all the scientific study, Doppler ultrasonography was performed three times for each participant – therefore, 232 times in general.

## 2.5. LABORATORY BLOOD TESTS

Each participant's blood samples were taken for a complete blood count, coagulation and biochemical blood tests. Blood tests were performed in the Laboratory of Biochemistry in the Centre of Laboratory Medicine in Vilnius University Hospital Santaros Clinics. Venous blood samples of 74 patients with pancreatitis were taken in the in – patient department during the first 24 hours of hospitalization. Venous blood samples of 16 healthy participants, who have starved at least 6 hours, were taken in the out – patient department in the blood – sampling room of the Centre of Laboratory Medicine. Blood samples were collected to the 2,7 and 5 ml tubes with sodium citrate and EDTA during the venipuncture procedure by an experienced nurse. The following blood tests were performed:

- Complete blood count: white blood cell count (WBC), neutrophil count (NEU), platelet count (PLT), hemoglobin concentration (Hgb), hematocrit concentration (Hct), mean platelet volume (MPV), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH). Test was performed using the *Coulter DxH 800* analyzer (*Backman Coulter Diagnostics, USA*).
- Coagulation tests: international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (APTT), D-dimer, prothrombin time (PT), fibrinogen. Tests were performed using the *STA R Max* analyzer (*Stago Group, France*).

- Biochemical tests: C reactive protein (CRP), sodium concentration (Na), potassium concentration (K), chlorine concentration (Cl), calcium concentration (Ca), lipase, p-amylase, lactatdehydrogenase (LDH). Tests performed using the *Architect* analyzer (*Abbott, USA*).

## 2.6. SPECTRAL DOPPLER ULTRASOUND OF THE ABDOMEN

Abdominal Doppler ultrasonography was performed three times for each participant – at the initial examination, and 3 and 6 months later. Examination was performed in Vilnius University Hospital Santaros Clinis, in the Centre of Hepatology, Gastroenterology and Dietetics. All examinations were performed by the study author, thus all measurements were assessed equally. Ultrasound examinntion was performed using *Toshiba diagnostic ultrasound system* machine, *Model SSA-790A* (*Toshiba medical systems corporation, Japan*) equipped with a *Toshiba PVT-375BT* 3,5MHz transducer probe.

Abdominal ultrasonography was performed for at least 6 hours fasting participants, in the supine position with legs stretched, in the right subcostal region. Participants were examined during a quite inspiration. Vascular liver velocities and indices were measured keeping 30 – 60° Doppler angle (angle between the vessel and ultrasound wave) in the middle part of the vessel where the laminar blood flow is the fastest. Portal vein was assessed approximately 2 cm towards a liver from the confluence of the splenic and superior messenteric veins. Velocities of the right and left portal veins were measured aproximately 1 – 2 cm from their branching. Hepatic artery was measured above the head of the pancreas, hepatic veins – approximately 3 – 6 cm away from the inferior cava vein.

Everytime, head of the pancreas and other abdominal organs were evaluated in order to refute any changes, associated with the exclusion criteria. Main parameters of the portal venous system were assessed:

- Portal veins and their diameter;



- Vmax – time averaged maximal velocity (automatically counted parameter);
- Vpeak – peak systolic velocity;
- Vmin – minimum velocity;
- Vmean – mean velocity;
- Pulsatility index (PI) – derivate parameter calculated automatically using formula:

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

- Resistivity index (RI) – derivate parameter calculated automatically using formula:

$$\frac{V_{\text{peak}} - \text{end diastolic velocity}}{V_{\text{peak}}}$$

All portal venous parameters (venous velocities) were recorded three times during each examination, later calculating the average value which was further used in the data analysis. This was the way to avoid fluctuation in blood flow velocities of portal venous system influenced by the heart cyclic rhythm.

## 2.7. STATISTICAL ANALYSIS

Data handling and analysis were performed with the SPSS version 20.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL) and Excel program. Quantitative variables are expressed as the mean ( $\pm$  standard deviation), or median and range, and qualitative variables as absolute number and relative frequencies.

Overall statistics for continuous variables were performed using one-way and Welch ANOVA or Kruskal Wallis test depending on the distribution of variable and heterogeneity of the variances. For discrete variables, a Chi-square test was used. To compare the prevalence of risk factors between subgroups, a Fisher's exact test was used for categorical analyses and one-way ANOVA, Kruskal Wallis, Tukey post hoc and the Games-Howell post hoc tests – for continuous variables as applicable. A p value  $<0.05$  was considered

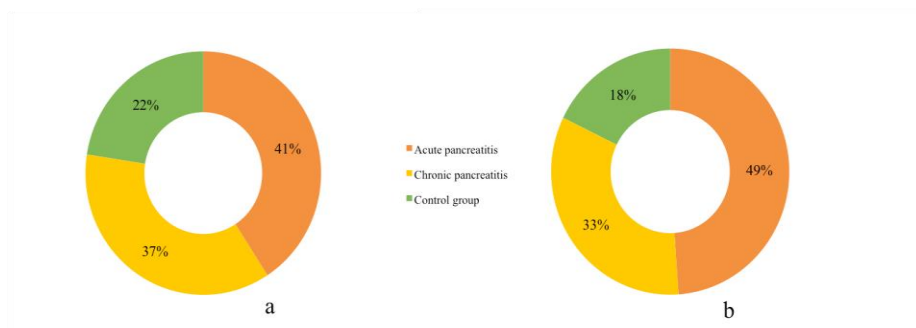
to indicate statistical significance. Pearson and Spearman correlation coefficients were used to determine possible associations. Univariate and multivariate binomial logistic regressions were used to find risk factors for the portal vein thrombosis (dependent variables were converted to a nominal measure). Only significant or nearest to significant items on univariate analysis were included in the multivariate analysis. For graphic representation, a pie, stacked bar chart, boxplot and multiple line graphs were drawn.

### 3. RESULTS

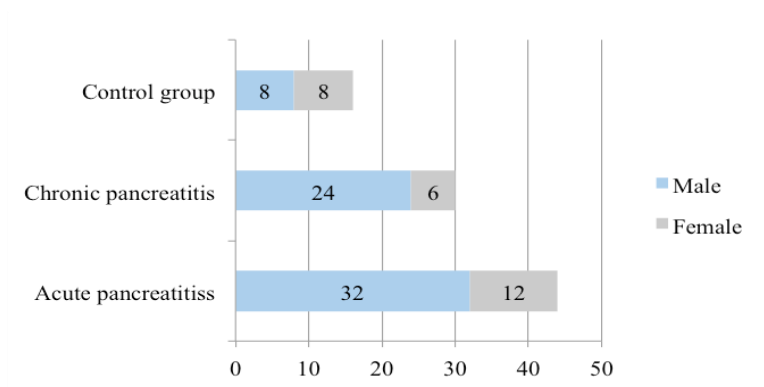
#### 3.1. COMPARISON BETWEEN STUDY GROUPS

All in all, 90 individuals participated in the study. 74 (82,2%) of them were diagnosed with pancreatic inflammation – either chronic (n=30; 33,3%) or acute (n=44; 48,9%) pancreatitis; and 16 healthy individuals (17,8%) formed the control group (Fig. 1a). In general, 64 (71,1%) men and 26 (28,9%) women participated in the study. In both acute and chronic pancreatitis groups, majority of participants were men (72,7% and 80,0%, respectively) (Fig. 2), whereas equally men and women composed the control group (8 men and 8 women). Age of participants ranged from 23 to 69 years. All in all, three study groups were statistically homogenous according to the age and individuals' height, but differed significantly comparing weight and body mass index ( $p=0,039$  and  $p=0,022$  respectively) (Fig. 3). Weight and BMI of patients diagnosed with chronic pancreatitis were significantly lower compared to individuals diagnosed with acute pancreatitis ( $p=0,015$  and  $p=0,011$  respectively). Arterial blood pressure and heart rate have a lot of influence on the blood flow velocities. Mean heart rate of AP patients was significantly higher compared to CP patients or healthy participants: 78 BPM (60–110 BPM) vs 74 BPM (62–86 BPM) or 72 BPM (64–78 BPM), respectively;  $p=0,004$ . However, systolic and diastolic blood pressure did not differ significantly comparing groups: mean arterial

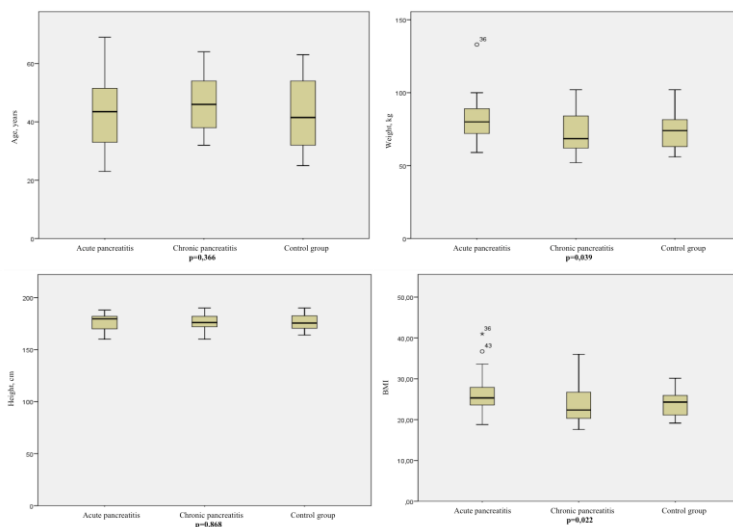
blood pressure in the AP group was 130/80 mm/Hg; 132/92 mm/Hg in the CP group and 127,5/90 mm/Hg the control group.



**Figure 1.** Composition of study groups during (a) first examination and (b) after all three examinations



**Figure 2.** Gender distribution between groups



**Figure 3.** Participants' age, height, weight and BMI differences between groups

In the second, final, data analysis (after all three examinations), data of 71 participants were used: 26 of them had chronic pancreatitis (36,6%), 29 – mild acute pancreatitis (40,9%) and 16 were healthy controls (22,5%) (Fig.1b). As in the initial data analysis, majority of participants were men: 82,8% in acute pancreatitis and 84,6% in chronic pancreatitis groups; number of participants, as well as their gender distribution, did not change throughout the study. Demographic data of participants in the final analysis did not differ: all groups were homogeneous based on the age, height and gender in patients' groups (Table 1). Despite that, significant difference was observed between acute and chronic pancreatitis groups comparing weight and body mass index: average weight of patients diagnosed with chronic pancreatitis was approximately 10kg lower compared to acute pancreatitis patients ( $72,6 \pm 14,9$  kg and  $81,9 \pm 14,5$  kg respectively;  $p=0,019$ ); BMI in the case of chronic pancreatitis was significantly lower as well ( $26,5$

$\pm 4,9$  in acute pancreatitis and  $23,5 \pm 4,4$  in chronic pancreatitis groups;  $p=0,011$ ). No significant differences between pancreatitis groups and control group were observed by the weight and BMI.

**Table 1.** Demographic characteristics of participants after the final data analysis

		<b>CP group n=26 (36,6%)</b>	<b>AP group n=29 (48,8%)</b>	<b>Control group n=16 (22,5%)</b>	<b>General p value</b>	<b>p value between groups: CP vs AP CP vs CG AP vs CG</b>
<b>Gender, n (%)</b>	<b>Male</b>	22 (84,6%)	24 (82,8%)	8 (50%)	0,021***	1,000***
	<b>Female</b>	4 (15,4%)	5 (17,2%)	8 (50%)		0,032***
<b>Age, Years M, (range)</b>		45,5 (32 – 64)	40,5 (23 – 69)	42,7 (25 – 63)	0,176**	0,037*** 0,109* 0,472* 0,585**
<b>Weight, kg M, (range)</b>		72,6 (52 – 102)	81,9 (59 – 133)	74,8 (56 – 102)	0,056**	<b>0,019**</b> 0,640* 0,147**
<b>BMI, M, (range)</b>		23,5 (17,6 – 36)	26,5 (18,8 – 41)	23,8 (19,2 – 30,1)	<b>0,032**</b>	<b>0,011**</b> 0,783* 0,112**

CP – chronic pancreatitis; AP – acute pancreatitis; CG – control group; M – mean; one-way ANOVA;

\*\*Kruskal Wallis; \*\*\*Chi-square test. Statistically significant p value (<0,05) in bold.

### 3.2. COMPLETE BLOOD COUNT RESULTS BETWEEN GROUPS

After analyzing changes in the complete blood count parameters, statistically significant differences were observed between groups in white blood cell count, absolute and relative neutrophil count ( $p < 0,001$ ) and mean corpuscular hemoglobin ( $p < 0,05$ ).

The most prominent elevation in white blood cell count was observed in acute pancreatitis group ( $11,4 \pm 3,9 \times 10^9/l$ ). In addition to this, significant differences were observed comparing white blood cell count between acute and chronic pancreatitis groups ( $p = 0,031$ ), between chronic or acute pancreatitis and control groups ( $p < 0,001$  and  $p < 0,001$  respectively). Significant changes in absolute and relative neutrophil count was observed between all three study groups ( $p < 0,001$  and  $p < 0,001$  respectively). The highest elevation of neutrophil count was observed in an acute pancreatitis group: absolute neutrophil count was  $8,8 \pm 3,8 \times 10^9/l$ , relative – 76,8%. Mean neutrophil count values were within normal limits in both chronic pancreatitis and control groups. Despite that, both absolute and relative neutrophil count were higher in the CP group compared to healthy individuals (Table 2), therefore, significant differences between changes in absolute and relative neutrophil count were observed comparing acute and chronic pancreatitis groups; acute pancreatitis and control groups; and chronic pancreatitis and control groups ( $p \leq 0,005$  in all cases) (Table 2).

Less prominent differences were seen between the groups comparing haemoglobin concentration, platelet count and mean corpuscular haemoglobin. Haemoglobin concentration was significantly higher in case of acute pancreatitis compared to chronic ( $146 \pm 15,2$  g/l and  $136,5 \pm 18,1$  g/l respectively;  $p = 0,022$ ), however, no significant difference was observed

between Hgb comparing patients and healthy individuals' groups. Whereas platelet count was much higher in chronic pancreatitis group compared to patients diagnosed with acute pancreatitis, and the difference was significant ( $264,3 \pm 104,7 \times 10^9/l$  and  $205,8 \pm 70,2 \times 10^9/l$  respectively,  $p=0,048$ ). What is more, only in case of chronic pancreatitis, platelet count exceeded the normal limits in some cases – Plt ranged from 120 to  $518 \times 10^9/l$ . However, differences between pancreatitis groups and control group by platelet count were not significant. MCH differed significantly comparing acute pancreatitis and control groups as well ( $31,7 \pm 2,2$  pg and  $29,5 \pm 1,2$  pg respectively;  $p=0,015$ ).

### 3.3. DIFFERENCES IN COAGULATION PARAMETERS BETWEEN PARTICIPANTS

No significant differences were found between groups comparing activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT) and international normalized ratio (INR) – all values were within normal limits in all – acute and chronic pancreatitis, and control – groups (Table 3).

Significant differences were observed between groups comparing D-dimer and fibrinogen concentrations in blood. In both acute and chronic pancreatitis groups, concentrations of D-dimer and fibrinogen exceeded normal limits ( $2169,5 \pm 2167,0$   $\mu g/l$  and  $5,8 \pm 1,9$  g/l;  $886,4 \pm 1400,7$   $\mu g/l$  and  $4,6 \pm 1,3$  g/ respectively) and were significantly higher in case of acute pancreatitis compared to chronic ( $p<0,001$  and  $p=0,003$  respectively). D-dimer and fibrinogen concentrations in blood of healthy controls were within normal limits, therefore, significant difference was observed between healthy individuals and chronic and acute pancreatitis patients comparing the parameters mentioned ( $p<0,001$  and  $p<0,001$ ;  $p=0,001$  and  $p<0,001$  respectively).



**Table 2.** Comparison between groups by the complete blood count results

<b>Complete blood count parameter</b>	<b>CP group n=30</b>	<b>AP group n=44</b>	<b>Control group n=16</b>	<b>General p value</b>	<b>p value between groups: CP vs AP CP vs CG AP vs CG</b>
White blood cell count, M±SD, x10 <sup>9</sup> /l	9,0 ± 3,3	11,4 ± 3,9	5,7 ± 0,8	<0,001**	0,031** <0,001** <0,001**
Absolute neutrophil count, M±SD, x10 <sup>9</sup> /l	5,6 ± 2,8	8,8 ± 3,8	3 ± 0,6	<0,001**	0,001** <0,001** <0,001**
Relative neutrophil count, M±SD, %	62,7 ± 12,3	76,8 ± 9,2	52,2 ± 7,4	<0,001**	<0,001** 0,005* <0,001**
Mean platelet volume, M±SD, fl	10,3 ± 0,8	10,8 ± 0,8	10,4 ± 1,1	0,205*	0,266 0,571 0,189

Hematocrit, M±SD, l/l	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0	0,167*	0,198 0,424 0,598
Hemoglobin concentration, M±SD, g/l	136,5 ± 18,1	146 ± 15,2	140,8 ± 10,3	<b>0,045*</b>	<b>0,022*</b> 0,543 0,072
Platelet count, M±SD, x10 <sup>9</sup> /l	264,3 ± 104,7	205,8 ± 70,2	234,7 ± 35,9	0,095**	<b>0,048*</b> 0,631 0,255
Mean corpuscular volume, M±SD, fl	91,6 ± 6,5	91,2 ± 6,1	89,7 ± 3,7	0,477**	0,730 0,379 0,614
Mean corpuscular hemoglobin, M±SD, pg	30,5 ± 2,2	31,7 ± 2,2	29,5 ± 1,2	<b>0,041**</b>	0,417 0,182 <b>0,015**</b>

CP – chronic pancreatitis; AP – acute pancreatitis, CG – control group; M – mean; SD – standard deviation; \*one-way ANOVA; \*\*Kruskal Wallis. Significant p value (p<0,05) in bold.

**Table 3.** Comparison between groups by coagulation parameters

<b>Coagulation parameters</b>	<b>CP group n=30</b>	<b>AP group n=44</b>	<b>Control group n=16</b>	<b>General p value</b>	<b>p value between groups: CP vs AP CP vs CG AP vs CG</b>
PT, 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
APTT, M±SD, s	36,7 ± 4,4	37,2 ± 5,5	35,4 ± 3,6	0,415	0,492 0,425 0,115
Fibrinogen, M±SD, g/l	4,6 ± 1,3	5,8 ± 1,9	2,8 ± 0,5	<b>&lt;0,001*</b>	<b>0,003*</b> <b>&lt;0,001*</b> <b>&lt;0,001*</b>

D-dimer, M±SD, μg/l	886,4 ± 1400,7	2169,5 ± 2167,0	136,6 ± 58,1	<b>&lt;0,001*</b>	<b>&lt;0,001*</b> <b>0,001*</b> <b>&lt;0,001*</b>
------------------------	-------------------	--------------------	--------------	-------------------	---

CP – chronic pancreatitis; AP – acute pancreatitis; CG – control group; M – mean; SD – standard deviation;  
 INR – international normalised ratio; APTT – activated partial thromboplastin time; PT – prothrombin time;  
 \*Kruskal Wallis. Significant p value (p<0,05) in bold.

### 3.4. CHANGES IN BIOCHEMICAL BLOOD PARAMETERS

Evaluation of changes in the electrolyte concentration revealed that concentrations of sodium, potassium, calcium and chloride in all three groups were within normal limits. Nevertheless, significant differences were still observed between healthy individuals and patients with an acute pancreatitis – in the latter group, all electrolyte concentrations were lower compared to healthy controls ( $p < 0,05$ ), the same difference was observed between chronic and acute pancreatitis groups by potassium and calcium concentrations ( $p < 0,05$ ) (Table 4).

Significant differences between groups were observed after assessing changes in enzymes concentration. Concentrations of lipase and p-amylase were several times higher the normal limit in an acute pancreatitis group (3887,5 U/l and 705,4 U/l respectively). Concentration of lipase in the acute pancreatitis group was significantly higher compared to both chronic pancreatitis patients and healthy individuals ( $p < 0,001$ ). Concentration of p-amylase was significantly higher in acute pancreatitis group compared to chronic pancreatitis and control groups as well ( $p < 0,001$ ) (Table 4). Though both lipase and p-amylase concentrations were higher in the blood of patients with chronic pancreatitis compared to healthy individuals ( $305,4 \pm 528,6$  U/l and  $126,7 \pm 247,4$  U/l compared to  $45,6 \pm 49$  U/l and  $30,8 \pm 18,8$  U/l respectively), these differences were not significant ( $p = 0,587$  and  $p = 0,078$  respectively).

Significant difference was counted comparing all groups on the concentration of lactate dehydrogenase and C-reactive protein. Concentration of CRP increased distinctly only in case of acute pancreatitis ( $140,2 \pm 94,8$  mg/l), slightly – in case of chronic pancreatitis, and remained normal in the blood

of healthy individuals ( $38,4 \pm 52,9$  mg/l and  $0,7 \pm 0,7$  mg/l respectively). Despite the fact, significant difference was observed between acute and chronic pancreatitis groups; between acute pancreatitis and control groups; and between chronic pancreatitis and control groups ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$  and  $p < 0,001$  respectively). Concentration of lactate dehydrogenase was counted to be within normal limits in all three groups (Table 4); however, in both chronic and acute pancreatitis groups, concentrations of LDH varied to the limits higher than normal (145 – 384 U/l and 150 – 1035 U/l respectively). Nevertheless, an average concentration of LDH differed significantly between groups: acute and chronic pancreatitis groups; control and chronic pancreatitis groups; and acute pancreatitis and control groups ( $p = 0,074$ ;  $p = 0,008$  and  $p < 0,001$  respectively).

### 3.5. DIFFERENCE IN PORTAL VENOUS VELOCITIES BETWEEN GROUPS

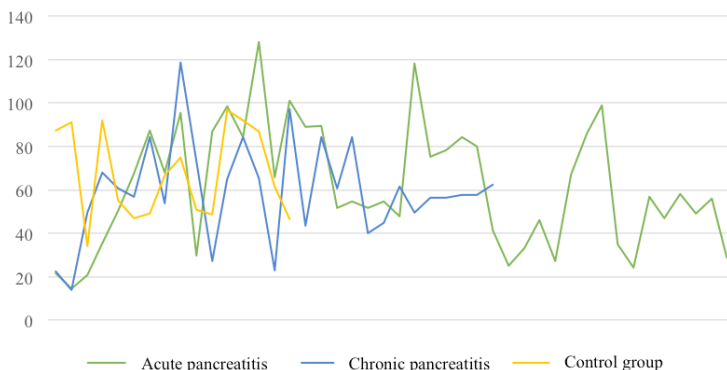
Significant differences in vascular diameter were observed between genders: diameters of the main portal vein, the right and left branches were smaller in the female group compared to males in all three study groups ( $p = 0,000$ ;  $p = 0,022$  and  $p = 0,017$  respectively). Significantly lower in a female group were pulsatility and resistivity indices ( $p = 0,011$  and  $p = 0,006$  respectively).  $V_{min}$  and  $V_{mean}$  were significantly higher between males:  $p = 0,006$  and  $p = 0,012$  respectively. In addition to this, diameter of the main portal vein was smaller in the control group compared to pancreatitis (acute or chronic) groups ( $p = 0,003$ ); however, it had no significant influence on portal velocities.

No significant differences were found on portal venous velocities by the complete blood count, coagulation and biochemical laboratory parameters in general or in separate

study groups ( $p>0,05$ ). No association was observed between portal vein velocities and arterial blood pressure (systolic and diastolic) and heart rate.

### 3.5.1. TIME AVERAGED MAXIMAL VELOCITY

Comparing time averaged maximal velocity ( $V_{max}$ ) in the main portal vein, no significant difference was found between individual study groups ( $p=0,584$ ). After the initial data analysis,  $V_{max}$  of the main portal vein was slower in the chronic pancreatitis group compared to acute pancreatitis or control groups; however, the difference was not significant (Fig. 4). After the second and third examinations, significant difference comparing  $V_{max}$  between groups dissapeared. In addition to this,  $V_{max}$  did not differ within each group throughout the first, second and third examinations. Acute pancreatitis had no influence on  $V_{max}$  – the value was not different compared to healthy individuals during the initial examination, and did not change (neither increased nor decreased) during later visits.  $V_{max}$  of the right portal vein branch did not differ significantly between groups during every examination, nor it differed within the group throughout all the study. The same observed was after assessing  $V_{max}$  in the left portal vein branch comparing different groups or different examinations (Table 5).



**Figure 4.** Vmax of the main portal vein in different study groups during initial examination (n=90) (p=0,584).

### 3.5.2. RESISTIVITY INDEX

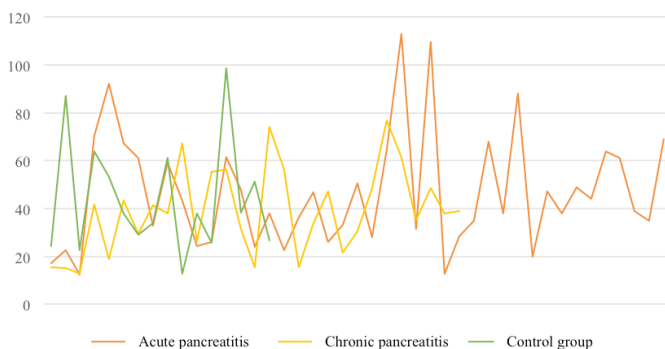
After assessing changes in resistivity index in the main portal vein, no significant differences were observed comparing RI within individual study groups comparing the first, second and third examinations. What is more, RI in the main portal vein did not differ between groups: it was the same during the first examination (n=90) in all three study groups (p=0,212). During the final examination (6 months later, n=71), RI in all three groups was the same:  $0,4 \pm 0,2$  cm/s in acute pancreatitis,  $0,4 \pm 0,2$  cm/s in chronic pancreatitis, and  $0,4 \pm 0,2$  cm/s in control groups (p=0,929). In addition to this, no significant difference was found measuring RI in the right and left portal vein branches: it did not differ between different study groups. Despite the fact that RI in the right portal vein branch decreased significantly after 6 months in the acute pancreatitis group compared to chronic pancreatitis patients (p=0,003) and healthy individuals (p=0,024), this significant difference was observed in only one branch during one examination (the last one). What is more, RI did not change neither in the right, nor



in the left portal vein branches throughout different examinations: thus it did not increase or decrease in acute or chronic pancreatitis group after repeated evaluations (Table 6).

### 3.5.3. MEAN VELOCITY

After measuring mean velocity in portal veins, no significant differences between groups or between different examinations were observed as well.  $V_{mean}$  in the main portal vein did not differ comparing study groups during the first, second or third examination ( $p=0,352$ ;  $p=0,787$ ; and  $p=0,380$  respectively), though, the same as with  $V_{max}$ ,  $V_{mean}$  in the main portal vein was slightly (but not statistically significantly) slower in the chronic pancreatitis group (Fig. 5). What is more,  $V_{mean}$  of the main portal vein did not change neither three nor six months later in the acute and chronic pancreatitis groups. The same results were observed comparing  $V_{mean}$  in the right and left portal vein branches:  $V_{mean}$  of those veins did not differ comparing different study groups or within each group comparing different examinations (Table 6).



**Figure 5.**  $V_{mean}$  in the main portal vein in different study groups during first examination ( $n=90$ ) ( $p=0,352$ ).

**Table 4.** Differences in biochemical blood parameters between groups

<b>Biochemical blood marker</b>	<b>CP group n=30</b>	<b>AP group n=44</b>	<b>Control group n=16</b>	<b>General p value</b>	<b>p value between groups: CP vs AP CP vs CG AP vs CG</b>
Sodium concentration, M±SD, mmol/l	140,4 ± 4,4	138,8 ± 3,2	141,3 ± 2,1	<b>0,041*</b>	0,213 0,376 <b>0,046*</b>
Potassium concentration, M±SD, mmol/l	4,5 ± 0,7	4,2 ± 0,4	4,4 ± 0,5	<b>0,039*</b>	<b>0,032*</b> 0,548 <b>0,041*</b>
Chloridium concentration, M±SD, mmol/l	102,6 ± 3,1	102,1 ± 4,9	104,1 ± 1,5	<b>0,015**</b>	0,329 0,117 <b>0,027**</b>
Calcium concentration, M±SD, mmol/l	2,2 ± 0,4	2,1 ± 0,4	2,4 ± 0,1	<b>0,005**</b>	<b>0,007**</b> 0,388 <b>0,033**</b>

Lipase concentration, M±SD, U/l	291,5 ± 627,7	3491,0 ± 5569,9	46,9 ± 57	<b>&lt;0,001**</b>	<b>&lt;0,001**</b> 0,533 <b>&lt;0,001**</b>
p-amylase concentration, M±SD, U/l	123,0 ± 210,6	708,3 ± 1023,3	30,5 ± 21,1	<b>&lt;0,001**</b>	<b>&lt;0,001**</b> <b>0,029**</b> <b>&lt;0,001**</b>
CRP concentration, M±SD, mg/l	38,4 ± 52,9	140,2 ± 94,8	0,7 ± 0,7	<b>&lt;0,001**</b>	<b>&lt;0,001**</b> <b>&lt;0,001**</b> <b>&lt;0,001**</b>
LDH concentration, M±SD, U/l	202,1 ± 50,5	249,0 ± 140,6	168,5 ± 22,2	<b>&lt;0,001**</b>	<b>0,074**</b> <b>0,008**</b> <b>&lt;0,001**</b>

CP – chronic pancreatitis; AP- acute pancreatitis; CG – control group; M – mean, SD – standard deviation; \*one-way ANOVA; \*\*Kruskal Wallis. Significant p value (<0,05) in bold.

**Table 5.** Changes in Vmax

Portal vein	Examination	CP group	AP group	Control group	General p value	P value between groups:	
						CP vs AP	CP vs CG
The main portal vein	First, M±SD, cm/sec	59,4 ± 22,9	61,6 ± 28,1	67,5 ± 21	0,584	0,835	0,313
	Second, M±SD, cm/sec	61,9 ± 27,4	62,7 ± 19,2	65,7 ± 13,9	0,797	0,993	0,850
	Third, M±SD, cm/sec	63,7 ± 21,3	68,2 ± 24,1	60,8 ± 20,6	0,496	0,416	0,540
Right portal branch	First, M±SD, cm/sec	39,1 ± 18,1	46,5 ± 24,1	44 ± 23,8	0,603	0,740	0,740

<b>Left portal vein branch</b>	Second, M±SD, cm/sec	45,7 ± 19	41,7 ± 14,9	42,8 ± 26,6	0,559	0,440 0,374 0,559
	Third, M±SD, cm/sec	40,4 ± 28,1	42,3 ± 21,8	43 ± 22	0,797	0,515 0,635 0,797
	First, M±SD, cm/sec	21,1 ± 8,7	23,4 ± 8,3	20 ± 7,3	0,265	0,151 0,831 0,239
	Second, M±SD, cm/sec	19,9 ± 8,9	17 ± 6,1	22,5 ± 9,6	0,124	0,251 0,342 0,124
	Third, M±SD, cm/sec	18,3 ± 6,2	20,5 ± 10,9	21,2 ± 9,6	0,851	0,942 0,635 0,851

CP – chronic pancreatitis; AP- acute pancreatitis; CG – control group; M – mean, SD – standard deviation.

**Table 6.** Changes in resistivity index and differences between groups

Portal vein	Examination	CP group n=26	AP group n=29	Control group n=16	General p value	p value between groups:		
						CP vs AP	CP vs CG	AP vs CG
The main portal vein	First, M±SD	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,212	0,761	0,186	0,077
	Second, M±SD	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,1	0,565	0,321	0,416	0,565
	Third, M±SD	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,929	0,828	0,663	0,929
Right portal vein branch	First, M±SD	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,1	0,195	0,091	0,344	0,347

<b>Left portal vein branch</b>	Second, M±SD	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,124	0,427 0,269 0,124
	Third, M±SD	0,5 ± 0,2	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,2	<b>0,002</b>	<b>0,003</b> 1,000 <b>0,024</b>
	First, M±SD	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,2	0,700	0,919 0,468 0,434
	Second, M±SD	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,2	0,4 ± 0,1	0,461	0,377 0,830 0,461
	Third, M±SD	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,557	0,985 0,691 0,561

CP – chronic pancreatitis; AP – acute pancreatitis; CG – control group; M – mean; SD – standard deviation

**Table 7.** Changes in Vmean between study groups

Portal vein	Examination	CP group n=26	AP group n=29	Control group n=16	General p value	p value between groups:	
						CP vs AP	CP vs CG AP vs CG
The main portal vein	First, M±SD, cm/sec	21,2 ± 8,1	21,4 ± 8,1	24,5 ± 8,2	0,352	0,888	0,180 0,192
	Second, M±SD, cm/sec	22,4 ± 8,4	22,3 ± 5,9	25,4 ± 4,5	0,295	0,997	0,377 0,317
	Third, M±SD, cm/sec	23 ± 7,6	24,2 ± 8,9	23,2 ± 7,2	0,883	0,772	0,937 0,883
Right portal vein branch	First, M±SD, cm/sec	14,8 ± 6,7	15,9 ± 7,0	16,4 ± 8,1	0,787	0,509	0,627 0,993



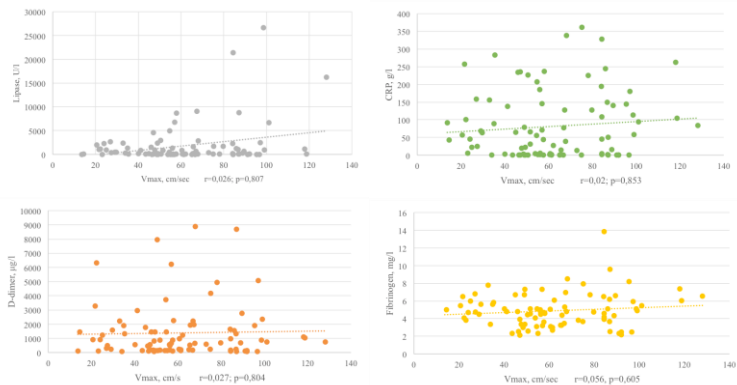
Left portal vein branch	Second, M±SD, cm/sec	17,6 ± 7,3	17,4 ± 5,8	15,6 ± 7,1	0,622	0,992 0,637 0,687
	Third, M±SD, cm/sec	14,9 ± 9,1	18,2 ± 7,4	16,2 ± 6,9	0,459	0,434 0,874 0,737
	First, M±SD, cm/sec	7,1 ± 2,8	8,0 ± 2,9	7,4 ± 2,5	0,380	0,167 0,627 0,547
	Second, M±SD, cm/sec	6,9 ± 2,4	6,4 ± 2,2	8,4 ± 3,4	0,082	0,604 0,118 0,082
	Third, M±SD, cm/sec	6,8 ± 2,3	7,1 ± 3,6	7,9 ± 2,9	0,438	0,800 0,304 0,438

CP – chronic pancreatitis; AP – acute pancreatitis; CG – control group; M – mean; SD – standard deviation

### 3.6. CORRELATION BETWEEN BIOCHEMICAL BLOOD MARKERS AND PORTAL VENOUS VELOCITIES

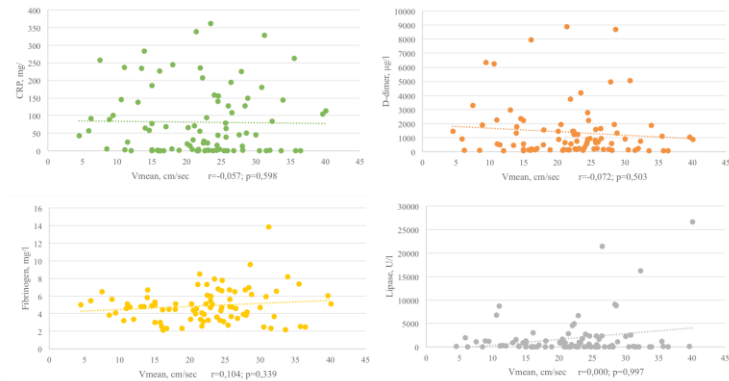
No significant association between biochemical blood markers and time averaged maximal velocity and mean portal venous velocity was found.

Though no significant change in Vmax in case of acute and chronic pancreatitis was found during each examination, in addition to this, we assessed association between the biochemical parameters (lipase, D-dimer, CRP and lactate dehydrogenase concentrations) and Vmax of the portal venous system. There were no significant correlations between Vmax and mentioned laboratory markers in the main portal vein and its right branch; however, mild correlation was calculated between lipase concentration and Vmax of the left portal vein branch ( $r=0,233$ ;  $p=0,028$ ). Nevertheless, other biochemical parameters did not correlate with the Vmax in the left portal vein branch ( $p>0,05$ ) (Figure 6).



**Figure 6.** Correlation between biochemical blood parameters and Vmax in the main portal vein

Evaluated was the relation between biochemical blood parameters and Vmean of the main portal vein as well. Despite concentrations of fibrinogen, D-dimer, CRP and LDH increased significantly in case of pancreatic inflammation, and were significantly higher comparing acute to chronic pancreatitis, however, it had no influence on Vmean in the main portal vein, nor in its right or left branches ( $p > 0,05$ ) (Fig. 7).



**Figure 7.** Correlation between biochemical blood parameters and Vmean in the main portal vein

## CONCLUSION

1. Estimated mean velocity in the main portal vein of healthy individuals was  $24,5 \pm 8,2$  cm/s, time averaged maximal velocity was  $67,5 \pm 21$  cm/s and did not differ from data in other scientific literature. Venous velocities are approximately 20 cm/s slower in the right portal vein branch and approximately 40 cm/s slower in the left portal vein branch compared to the main portal vein.
2. Portal venous velocities ( $V_{max}$  and  $V_{mean}$ ) are slower in case of chronic pancreatitis (without exacerbation); however, the difference is not significant compared to healthy individuals ( $p > 0,05$ ). During a 6 months follow-up period, no significant changes in portal venous velocities were observed, thus changes in portal venous velocities in case of chronic stable pancreatitis are very slow.
3. Mild acute pancreatitis has no influence on portal venous velocities in acute phase of the disease – portal vein velocities do not change in case of mild acute pancreatitis compared to healthy individuals ( $p > 0,05$ ). Half year after the onset of mild acute pancreatitis, portal venous velocities do not change significantly.
4. Portal vein velocities do not depend on individual's height, weight or body mass index, and age. Diameter of the main portal vein, its right and left branches is significantly lower between females, whereas  $V_{mean}$  is faster between males.
5. Biochemical and coagulation parameters have no influence on portal venous velocities in case of mild acute pancreatitis or chronic pancreatitis (without exacerbation).

## RECOMMENDATIONS

1. Mild acute pancreatitis has little effect on portal venous velocities; therefore, there is no need to follow patients after mild acute pancreatitis for possible portal vein thrombosis.
2. Portal venous velocities are slower in case of chronic pancreatitis; however, this influence is not significant. Observation for the possible portal vein thrombosis in case of chronic pancreatitis is expedient only in case of pancreatic tail cyst and frequent relapses of acute pancreatitis.

## IVADAS

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 [Crockett S.D., et al., 2018; Peery A.F., et al., 2015]. Sergamumas ir ūminiu [Staudacher J.J., et al., 2017; Ikeura T., et al., 2017; Youn G.J., et al., 2017], ir lėtiniu [Kleeff J., et al., 2017; Cote G.A., et al., 2011] 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. [UK Guidelines for the Management of Acute Pancreatitis, 2005], jei ilgiau nei 7 dienas – jis padidėja 33 proc. [Atasoy C., et al., 2006; Romagnuolo J., et al., 2016]. Dėl greitos remisijos lengvo laipsnio ŪP sergantys pacientai retai toliau sekami, pokyčiai lengvo laipsnio ligos metu nėra taip detalai 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 UŽDAVINAI

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 perspektyviniai 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. Nėgana 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 prospektyvinis multicentrinis mokslinis tyrimas – vertinti gyvenimo kokybės pokyčiai sergant LP, vyraujančių uždegiminių rodiklių „fonas“ ir jų įtaka gyvenimo kokybės pokyčiams sergant LP; (2) autorius dalyvauja multicentriniam prospektyviniame 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.

## 2. TYRIMO METODIKA

### 2.1. 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.

## 2.2. 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 Biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas Nr. 158200-15-774-291 (2015 03 03) atlikti tyrimą, visi jame sutikę dalyvauti tiriamieji prieš įsitraukdami į tyrimą turėjo perskaityti informuoto asmens formą ir pasirašyti informuoto asmens sutikimo formą. Atliekant tyrimą paisyta Helsinkio deklaracijoje numatytų mokslinių tyrimų su žmonėmis etikos principų.

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, 29 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.

## 2.3. 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:

- 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 [Banks P.A., et al., 2013]:

- 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. Vis dėlto lengvo laipsnio ūminis pankreatitas sudaro didžiąją dalį visų ūminio pankreatito atvejų, 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.

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 neįtaroje 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.

#### 2.4. 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 tiramiesiems atliktas pilvo organų ultragarsinis tyrimas su spalviniu Doplerio režimu. Detaliai įvertintas kasos audinys, kepenų kraujagyslės ir jų kraujotaka. Pirmajame ištyrime dalyvavo 89 tiriamieji, gauti demografiniai, laboratorinių kraujo tyrimų ir UG tyrimo su Doplerio režimu duomenys panaudoti pirmajai duomenų analizei.

Antrasis ištyrimas atliktas praėjus trimis mėnesiams po pirmojo ištyrimo. Aliktas pilvo organų ultragarsinis tyrimas spalviniu Doplerio režimu. Po kitų trijų mėnesių – praėjus pusei metų nuo įtraukimo į tyrimą pradžios – tiriamieji iširti 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 ištyrimai.

## 2.5. LABORATORINIAI KRAUJO TYRIMAI

Mokslinio tyrimo metu visiems tiramiesiems 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 73 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 trombotoplastino 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*).

## 2.6. 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.

Ultragarsinis 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 ultragarsinio 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: 
$$\frac{V_{\text{peak}} - V_{\text{min}}}{V_{\text{max}}}$$
- Rezistentiškumo indeksas (RI) – išvestinis dydis, apskaičiuojamas paties ultragarso aparato pagal formulę: 
$$\frac{V_{\text{peak}} - \text{galinis diastolinis greitis}}{V_{\text{peak}}}$$

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.

## 2.7. 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.

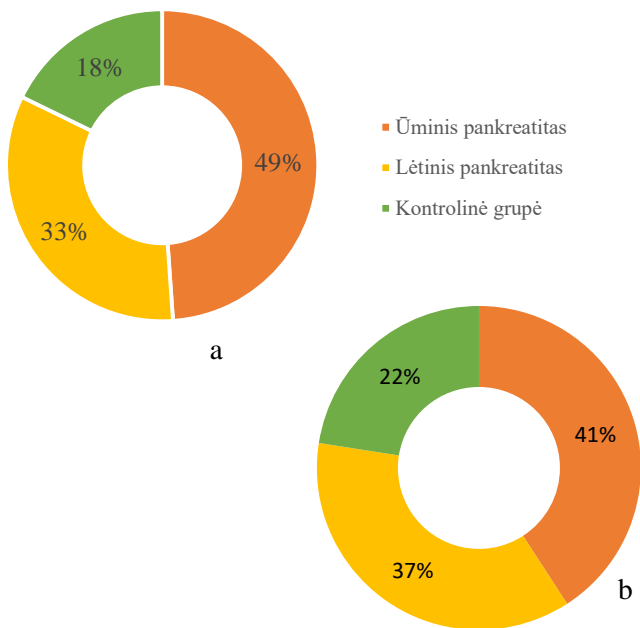
### 3. DARBO REZULTATAI

#### 3.1. TIRIAMIEJI IR TIRIAMŪJŲ GRUPIŲ PALYGINIMAS

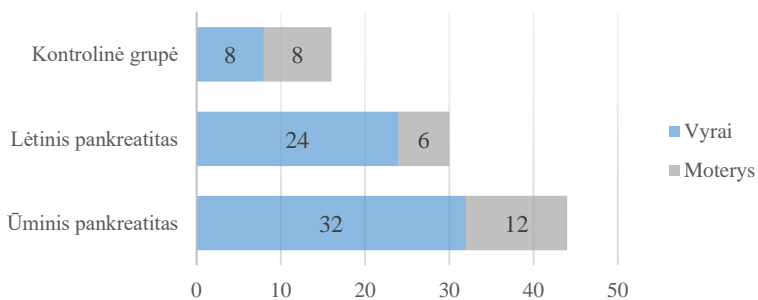
Iš viso tyrime dalyvavo 90 tiriamųjų. Iš jų 74 (82,2 proc.) kasos uždegimu sergantys pacientai, kuriems diagnozuotas lėtinis ( $n = 30$ ; 33,3 proc.) ir ūminis ( $n = 44$ ; 48,9 proc.) kasos uždegimas bei 16 sveikų asmenų (17,8 proc.), sudariusių kontrolinę grupę (1a pav.). Tyrime iš viso dalyvavo 64 (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.) (2 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  $p = 0,022$ ) (3 pav.). Lėtiniu 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.

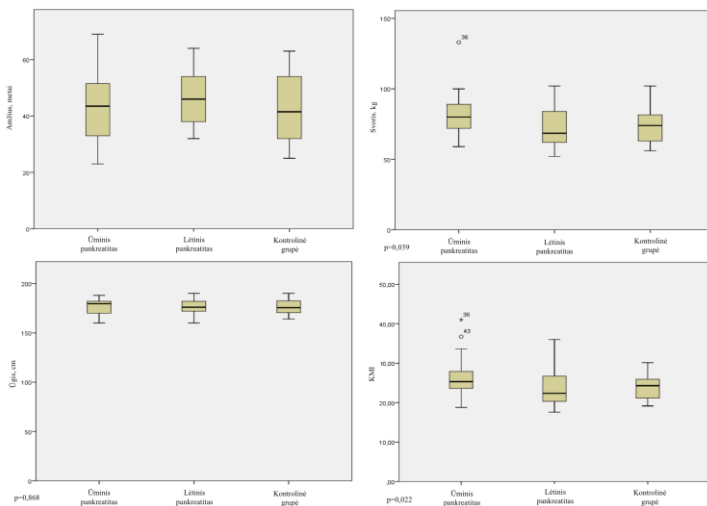




**1 pav.** Tiriamųjų pasiskirstymas į grupes (a) pirmojo ištyrimo ir pirmosios duomenų analizės metu ir (b) antrosios duomenų analizės metu – po trijų ištyrimų



**2 pav.** Tiriamųjų pasiskirstymas pagal lytį



**3 pav.** Tiriāmųjų pasiskirstymas pagal amžiu, ūgi, svorį ir KMI

Antrojoje duomenų analizėje (po visų trijų ištyrimų) panaudoti 71 tiriāmųjų demografiniai duomenys: iš jų 26 pacientai sirgo lētinu pankreatitu (36,6 proc.), 29 – ūminiu (40,9 proc.) ir 16 sudarē kontrolinē grupē (22,5 proc.) (1b pav.). Taip pat kaip ir pirmosios analizēs metu didžiajā daļē tiriāmųjų sudarē vyrai: 82,8 proc. ūminio pankreatito ir 84,6 proc. lētinio pankreatito grupēs, kontrolinēje grupēje tiriāmųjų skaičius, atitinkamai ir pasiskirstymas pagal lytī viso tyrimo metu nekito. Galutinēje analizēje dalyvavusiu demografiniai duomenys nesiskyrē: tiriāmųjų grupēs buvo homogeniškos pagal amžiu, tiriāmųjų ūgi bei pagal lytī tiriāmosiose grupēs (1 lentelē). Nepaisant to, nustatytas statistiskai reikšmingas skirtumas tarp ūminiu ir lētinu pankreatitu sergančiu tiriāmųjų, lyginant kūno svorį ir kūno masēs indeksā: lētinu pankreatitu sergančiuju 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 lētinē liga sergančiuju 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.

**1 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**	<b>0,019**</b> 0,640* 0,147**
KMI, M, (ribos)		23,5 (17,6–36)	26,5 (18,8–41)	23,8 (19,2– 30,1)	<b>0,032**</b>	<b>0,011**</b> 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).

### 3.2. BENDROJO KRAUJO TYRIMO RODIKLIŲ POKYČIAI TARP TIRIAMŪJŲ

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 ( $p < 0,05$ ).

Ryšiausias 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  $p \leq 0,005$ ) (2 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  $205,8 \pm 70,2 \times 10^9/l$ ;  $p = 0,048$ ). Nėgana 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;  $p = 0,015$ ).

### 3.3. 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 (3 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  $p < 0,001$ ).

### 3.4. 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 ( $p < 0,05$ ) (4 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 ( $p < 0,001$ ) (4 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 (4 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  $p < 0,001$ ).



**2 lentelė.** Bendrojo kraujo tyrimo rodiklių pokyčiai ir skirtumai tarp grupių

<b>Kraujo rodiklis</b>	<b>LP tiriamieji n = 30</b>	<b>ŪP tiriamieji n = 44</b>	<b>Sveiki tiriamieji n = 16</b>	<b>Bendra p reikšmė</b>	<b>p reikšmė tarp grupių: LP vs ŪP LP vs sveiki ŪP vs sveiki</b>
Leukocitų skaičius kraujyje, M±SD, x10 <sup>9</sup> /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 <sup>9</sup> /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	<b>0,045*</b>	<b>0,022*</b> 0,543 0,072
Trombocitų skaičius kraujyje, M±SD, x10 <sup>9</sup> /l	264,3 ± 104,7	205,8 ± 70,2	234,7 ± 35,9	0,095**	<b>0,048*</b> 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	<b>0,041**</b>	0,417 0,182 <b>0,015**</b>

**3 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*	<b>0,003*</b> <b>&lt;0,001*</b> <b>&lt;0,001*</b>

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, ADLT – aktyvintas dalinis tromboplastino laikas, SPA – protrombino laikas, \*Kruskal Wallis. Paryškinta statistiškai reikšminga p reikšmė (<0,05).

### 3.5. 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.

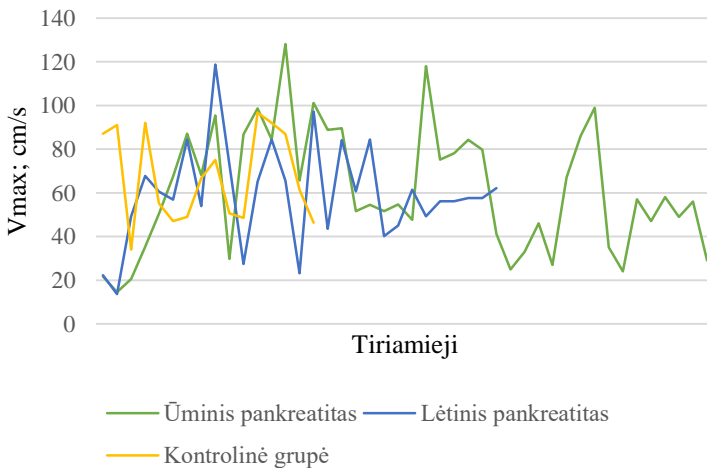
Nerasta jokios reikšmingos įtakos kraujotakos greičio parametrų pagal bendrojo kraujo tyrimo, krešėjimo ar biocheminio kraujo tyrimo rodiklius bendrai ar atskirose tiriamųjų grupėse ( $p > 0,05$ ). Vartų veninės sistemos kraujotakos greitis nebuvo susijęs su AKS ar ŠSD visose trijose tiriamųjų grupėse.

#### 3.5.1. 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 (4 pav.). Per antrą ir trečią vizitus reikšmingo

skirtumo tarp Vmax grupėse taip pat neaptikta. Statistiškai reikšmingai Vmax rodiklis nesiskyrė kiekvienoje grupėje lyginant pirmąjį, antrąjį ir trečiąjį etapus. Ūminis lengvo laipsnio pankreatitas neturėjo reikšmingos įtakos Vmax – rodiklis nebuvo pakitęs lyginant su sveikais asmenimis per pirmą ištyrimą ir nekito (nei mažėjo, nei didėjo) vėliau. Vertinant Vmax 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 Vmax kairiojoje vartų venoje lyginant atskiras tiriamųjų grupes ar atskirus ištyrimus toje pačioje tiriamųjų grupėje (5 lentelė).

**4 pav.** Pagrindinės vartų venos Vmax atskirose



tiriamųjų grupėse pirmojo ištyrimo metu (n = 90) (p = 0,584).

### 3.5.2. REZISTENTIŠKUMO INDEKSAS

Įvertinus rezistentiškumo indekso pokyčius bendrame vartų venos kamiene, nerasta statistiškai reikšmingo RI skirtumo atskirose tiriamųjų grupėse pirmo, antro ir trečio ištyrimo metu. Nėgana 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. Nėgana to, nei dešinėsios, nei kairiosios vartų venos RI dinamikoje nekito, t. y. nedidėjo ir nemažėjo tiriant ūminiu ar lėtiniu pankreatitu sergančius tirimuosius pakartotinai (6 lentelė).

### 3.5.3. VIDUTINIS KRAUJOTAKOS GREITIS

Vertinant vidutinį kraujotakos greitį vartų venos sistemos kraujagyslėse taip pat reikšmingų skirtumų tarp grupių ar skirtingų ištyrimų neaptikta. Vidutinis kraujotakos greitis bendrajame vartų venos kamiene statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp tiriamųjų grupių nei pirmo, nei antro ar trečio





**4 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	<b>0,041*</b>	0,213 0,376 <b>0,046*</b>
Kalio koncentracija kraujyje, M±SD, mmol/l	4,5 ± 0,7	4,2 ± 0,4	4,4 ± 0,5	<b>0,039*</b>	<b>0,032*</b> 0,548 <b>0,041*</b>
Chloro koncentracija kraujyje, M±SD, mmol/l	102,6 ± 3,1	102,1 ± 4,9	104,1 ± 1,5	<b>0,015**</b>	0,329 0,117 <b>0,027**</b>
Kalcio koncentracija kraujyje, M±SD, mmol/l	2,2 ± 0,4	2,1 ± 0,4	2,4 ± 0,1	<b>0,005**</b>	<b>0,007**</b> 0,388 <b>0,033**</b>

Lipazēs koncentrācija 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-amilazēs koncentrācija 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 koncentrācija kraujyje, M±SD, mg/l	38,4 ± 52,9	140,2 ± 94,8	0,7 ± 0,7	<0,001**	<0,001** <0,001** <0,001**
LDH koncentrācija kraujyje, M±SD, U/l	202,1 ± 50,5	249,0 ± 140,6	168,5 ± 22,2	<0,001**	0,074** 0,008** <0,001**

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

5 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

<b>Kairioji vartų venos šaka</b>	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
	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.

**6 lentelė.** Rezistentiškumo indekso kitimas ir skirtumai tarp grupių

<b>Vartų sistemos šaka</b>	<b>Ištyrimas</b>	<b>LP tiriamieji n = 26</b>	<b>ŪP tiriamieji n= 29</b>	<b>Sveiki tiriamieji n = 16</b>	<b>Bendra p reikšmė</b>	<b>p reikšmė tarp grupių: LP vs ŪP LP vs sveiki ŪP vs sveiki</b>
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
Dešinioji 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	<b>0,002</b>	<b>0,003</b> 1,000 <b>0,024</b>
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

**7 lentelė.** Vidutinio kraujotakos greičio (Vmean) pokyčiai

<b>Vartų sistemos šaka</b>	<b>Ištyrimas</b>	<b>LP tiriamieji n= 26</b>	<b>ŪP tiriamieji n = 29</b>	<b>Sveiki tiriamieji n = 16</b>	<b>Bendra p reikšmė</b>	<b>p reikšmė tarp grupių: LP vs ŪP LP vs sveiki ŪP vs sveiki</b>
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

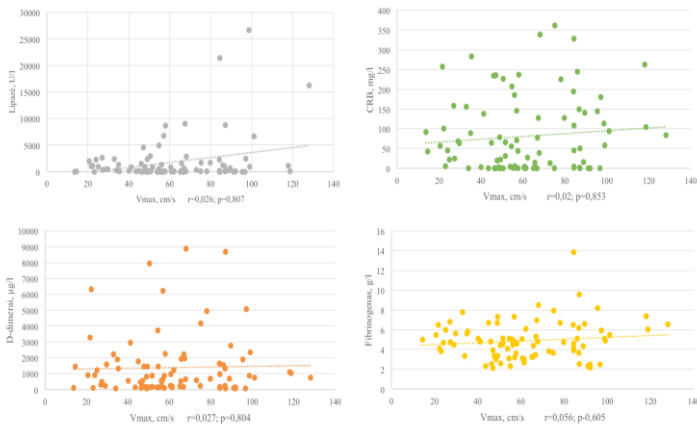
Kairioji vartų venos šaka	Antras, M±SD, cm/s	17,6 ± 7,3	17,4 ± 5,8	15,6 ± 7,1	0,622	0,992 0,637 0,687
	Trečias, M±SD, cm/s	14,9 ± 9,1	18,2 ± 7,4	16,2 ± 6,9	0,459	0,434 0,874 0,737
	Pirmas, M±SD, cm/s	7,1 ± 2,8	8,0 ± 2,9	7,4 ± 2,5	0,380	0,167 0,627 0,547
	Antras, M±SD, cm/s	6,9 ± 2,4	6,4 ± 2,2	8,4 ± 3,4	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



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

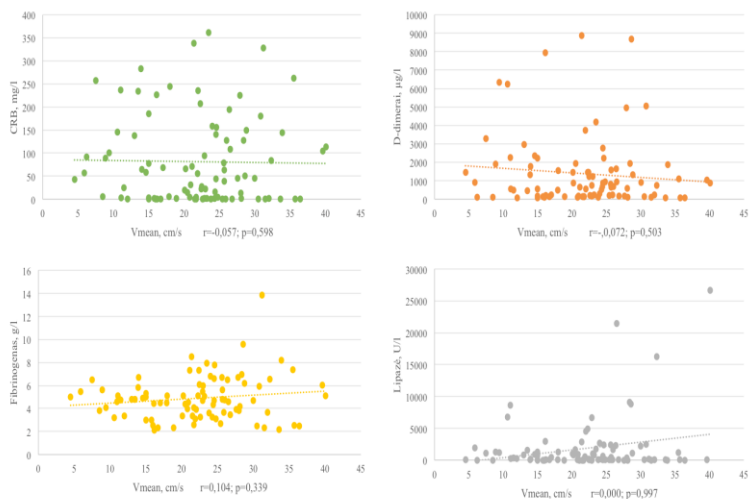
Apskaičiavus sąsają tarp biocheminių kraujo rodiklių ir maksimalaus ir vidutinio kraujotakos greičių vartų venose, statistiškai reikšmingo ryšio neaptikta.

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 ( $p > 0,05$ ) (6 pav.).



**6 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  $V_{mean}$  nei pagrindinėje vartų venoje, nei kairiojoje ar dešiniojoje jos šakose ( $p > 0,05$ ) (7 pav.).



**7 pav.** Ryšys tarp biocheminių kraujo rodiklių ir  $V_{mean}$  pagrindinėje vartų venoje.

## 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 ( $V_{\text{mean}}$  ir  $V_{\text{max}}$ ) 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  $V_{\text{mean}}$  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.

## 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., Mickevičius, 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: Mickevičius, A. *Ultrasound of chronic portal vein thrombosis*. International scientific conference of Lithuanian ultrasound association. 2015, Palanga, Lietuva.
- Stendinis pranešimas: Mickevičius, 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, Bergen, 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.

## 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. Endoskopoautojas
Nuo 2015 rugsėjo mėn.	VU Medicinos fakultetas, Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika Rezidentų vadovas
Nuo 2015 spalio mėn.	Medicinos diagnostikos ir gydymo centras Gyd. Endoskopoautojas
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 Tarptautinė konferencija „V LATVIAN GASTROENTEROLOGY CONGRESS WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION“ (V Latvijos gastroenterologijos kongresas)

Narystė:

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

Vilniaus universiteto leidykla  
Saulėtekio al. 9, LT-10222 Vilnius  
El. p. [info@leidykla.vu.lt](mailto:info@leidykla.vu.lt),  
[www.leidykla.vu.lt](http://www.leidykla.vu.lt)  
Tiražas 20 egz.