

Ocena następstw zmian w postępowaniu rozpoznawczo-leczniczym u chorych na ostre zapalenie trzustki w latach 1995–2005

The evaluation of the consequences of changes in diagnostic-therapeutic management in patients with acute pancreatitis in the period 1995–2005

Zbigniew Sosnowski¹, Stanisław Głuszek^{2,3}

¹Oddział Chirurgii Ogólnej Szpitala Specjalistycznego św. Łukasza w Końskich

²Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Endokrynologicznej Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach

³Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

Przegląd Gastroenterologiczny 2009; 4 (6): 308–315

Słowa kluczowe: ostre zapalenie trzustki, endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (ECPW), glikemia.

Key words: acute pancreatitis, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), glycemia.

Adres do korespondencji: dr n. med. Zbigniew Sosnowski, ul. Kwiatowa 1, 26-200 Końskie, tel. +48 41 372 58 55, +48 606 899 048, e-mail: sosna888@wp.pl

Streszczenie

Wprowadzenie: Wprowadzenie nowych technik operacyjnych oraz osiągnięcia w patofizjologii trzustki spowodowały modyfikacje postępowania leczniczego u chorych na ostre zapalenie trzustki (OZT).

Cel: Ocena wyników leczenia OZT w latach 1995–2000 i 2000–2005 oraz odległych następstw u 50 chorych po OZT.

Materiał i metody: Grupę badaną stanowiło 422 chorych leczonych na OZT na Oddziale Chirurgicznym Szpitala w Końskich. Rozpoznanie ustalano na podstawie obrazu klinicznego, badań laboratoryjnych i obrazowych. Badaniu *follow-up* poddano 50 chorych na OZT.

Wyniki: Zabiegów klasycznych w analizowanych przedziałach czasowych wykonano odpowiednio 40 (22%) i 24 (10%), natomiast metodą endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW) 1 (0,5%) i 28 (12%). Odsetek zabiegów chirurgicznych w latach 1995–2000 był znamienne statystycznie większy ($p = 0,0011$) niż odsetek w latach 2000–2005. W badaniach przeprowadzonych z udziałem 50 chorych poddanych obciążeniu glukozą stwierdzono prawidłowy profil glikemii u 13 chorych (26%), cukrzycę u 12 (24%), a nietolerancję glukozy u 22 (44%). W badaniu ultrasonograficznym prawidłowy obraz trzustki zaobserwowano u 14 pacjentów (18%), natomiast zmiany małe, średnie i duże odpowiednio u 22 (44%), 8 (16%) i 6 (12%) chorych po OZT.

Wnioski: Zmiany w postępowaniu w OZT doprowadziły do ograniczenia niepotrzebnych laparotomii i zwiększenia udziału ECPW w OZT. Całokształt zmian nie zmienił istotnie statystycznie częstości powikłań oraz śmiertelności w OZT. Choroba ta upośledza regulację gospodarki węglowodanowej, bez odzwierciedlenia w obrazie morfologicznym.

Abstract

Introduction: The introduction of new surgical techniques and successes in the pathophysiology of the pancreas invited modifications of the therapeutic procedure with patient on acute pancreatitis (AP).

Aim: The evaluate the results of the treatment of AP in two periods 1995-2000 and 2000-2005 and long-term consequences in 50 patient with a history of AP.

Material and methods: The study involved 422 patients with AP treated in the Surgery Department of the Hospital in Koneskie. Diagnosis was based on clinical symptoms, research laboratory- and imaging techniques. Fifty patients after AP one exposed to the investigation follow up.

Results: Surgical interventions in the analyzed periods included, respectively: conventional surgeries 40 (22%) and 24 (10%), ERCP in group I 1 (0.5%), in group II 28 (12%). The percentage of surgical interventions between 1995 and 2000 was considerably higher ($p = 0.0011$) than between 2000 and 2005. The author's own research carried out on 50 patients after glucose tolerance tests, demonstrated normal blood glucose levels (NGT) in 13 patients (26%), diabetes in 12 patients (24%), and glucose intolerance (IGT) in 22 patients (44%). Ultrasound scanning demonstrated normal pancreas sonographic images in 14 patients (18%), and minor, moderate and severe lesions in 22 (44%), 8 (16%), and 6 (12%) patients with AP respectively.

Conclusions: Changes in treatment procedures concerning AP resulted in reduced number of unnecessary laparotomy procedures increased number of ERCP in acute biliary pancreatitis. The overall changes in diagnostic and treatment procedures had no influence on complications or statistical mortality rates in acute pancreatitis. Acute pancreatitis impairs normal carbohydrate metabolism in a considerable percentage of patients, which is not reflected in the pancreas morphology image.

Wprowadzenie

Ostre zapalenie trzustki (OZT) w ok. 80% przypadków przebiega w postaci lekkiej (postać obrzękowa) i najczęściej nie wymaga interwencji chirurgicznej. W 20% przypadków schorzenie to występuje w ciężkiej postaci i wiąże się ze znacznym ryzykiem rozwoju uogólnionej reakcji zapalnej, niewydolności wielonarządowej i zgonu. Mimo postępów w poznawaniu patomechanizmów OZT oraz w jego leczeniu, stanowi ciągle duży problem diagnostyczno-terapeutyczny.

Tradycyjne postępowanie chirurgiczne początkowo sprowadzało się do: 1) laparotomii u chorych z objawami tzw. ostrego brzucha, 2) cholecystektomii z drenażem dróg żółciowych, 3) drenażu zbiorników płynowych, 4) usunięcia tkanek martwiczych i 5) operacji torbieli trzustki.

Rozwój technik diagnostycznych spowodował zmniejszenie liczby operacji zwiadowczych i fałszywych rozpoznań OZT. W 1988 r. Kelly i Wagner [1] wykazali, że wczesne leczenie chirurgiczne żółciopochodnego zapalenia trzustki jest obciążone 47,8-procentową śmiertelnością w porównaniu z zabiegami odroczoneymi, gdzie zgony zanotowano tylko w 11,8% przypadków. Wyniki tego i kolejnych badań doprowadziły do zmiany strategii, a rozwój laparoskopii i endoskopii do sposobu postępowania chirurgicznego w przebiegu OZT. W początkowym okresie terapia każdej postaci tego schorzenia jest leczeniem zachowawczym. Jedynie w żółciopochodnym ciężkim zapaleniu trzustki z podejrzeniem kamicy przewodowej wskazane jest wczesne, do 72 godz., wykonanie endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW) ze sfinkterotomią (ES). Endoskopowe protezowanie przewodu trzustkowego wykonuje się również przy utrzymującym się wodobrzuszu spowodowanym pęknięciem torbieli lub przewodu trzustkowego niepoddającym się leczeniu zachowawczemu. Leczenie chirurgiczne ciężkiej postaci OZT zaleca się głównie w terapii powikłań. Zabiegi powinny być wykonywane najwcześniej po upływie 3 tyg. od początku choroby, im później – tym lepsze rokowanie i mniejsza śmiertelność. Martwica jałowa trzustki, bez cech zakażenia, nie jest wskazaniem do zabiegu operacyjnego, chyba że towarzyszy im niewydolność innych narządów [2–4].

Metody najbardziej inwazyjne są obarczone największą śmiertelnością; w laparostomii wynosi ona ponad 40% i dlatego obecnie metoda ta nie jest zalecana.

Techniki mało-inwazyjne – przezskórne drenażu – nie zawsze gwarantują pełne usunięcie tkanki martwiczej i powodują ryzyko rozwoju zakażeń oportunistycznych [3, 5]. Technika laparoskopowa z dostępu wewnątrzotrzewnowego lub zewnątrzotrzewnowego (*videoscopic-assisted retroperitoneal dissection* – VARD) i rozszerzona z wykorzystaniem ręki chirurga (*hand-as-*

sisted laparoscopic surgery – HALS) wydają się łączyć technikę mało inwazyjną z doszczętnością zabiegu usunięcia martwicy [2, 4, 6].

Cholecystektomię zaleca się chorym z lekką postacią OZT po ustąpieniu ostrych objawów. Rekomendowana jest cholecystektomia laparoskopowa ze śródoperacyjną cholangiografią w zapobieganiu nawrotom kamiczej postaci OZT [4].

W grupie chorych z ciężką postacią OZT zakażona martwica trzustki występuje u 35% pacjentów, a u 10% obserwuje się ropień trzustki. Na podłożu zakażonej pseudotorbieli w 2% przypadków rozwija się ropień [2, 4]. W przypadku ropnia trzustki zaleca się dobry drenaż zewnętrzny, a jeśli nie uda się go osiągnąć przez nakłucie pod kontrolą metody ultrasonograficznej (USG), wskazana jest laparotomia. Skuteczność drenażu przezskórnego w ropniach trzustki wynosi 32–96%, natomiast śmiertelność ok. 15% [7].

Z upływem lat zmieniały się standardy postępowania w OZT. Wprowadzono nowe techniki operacyjne, takie jak ECPW, cholecystektomię laparoskopową, zabiegi pod kontrolą USG, leczenie chirurgiczne – tylko zakażonej martwicy, wdrożono żywienie dojelitowe oraz profilaktykę antybiotykową. Na szeroką skalę zastosowano nowe techniki obrazowe: tomografię komputerową, pozytonową tomografię emisyjną (*positron emission tomography* – PET), spektroskopię magnetycznego rezonansu jądrowego (*nuclear magnetic resonance* – NMR) i USG endoskopowe. Powyższe techniki oraz osiągnięcia w poznaniu patofizjologii trzustki spowodowały modyfikację postępowania leczniczego u chorych na OZT [5].

Cel

Celem pracy była ocena wyników leczenia OZT w dwóch przedziałach czasowych 1995–2000 i 2001–2005, ze szczególnym uwzględnieniem czasu terapii, zmian w leczeniu zachowawczym, rodzaju wykonanego zabiegu, powikłań i śmiertelności oraz następstw odległych u 50 losowo wybranych chorych, którzy przeżyli żółciopochodne OZT.

Materiał i metody

Badaniom poddano 422 chorych leczonych z powodu OZT na Oddziale Chirurgicznym Specjalistycznego Szpitala św. Łukasza w Końskich. Pierwszą (I) grupę stanowiło 190 chorych leczonych w latach 1995–2000, natomiast II – 232 chorych badanych w latach 2001–2005.

Głównymi czynnikami etiologicznymi OZT były kamica żółciowa i nadużywanie alkoholu. Wstępną etiologię tej choroby w badanej grupie osób określano na podstawie wywiadu oraz wyników badania USG. W grupie tej stwierdzono etiologię alkoholową u 168 chorych, a żół-

ciopochodną u 138 osób. Ostateczne rozpoznanie OZT ustalano na podstawie obrazu klinicznego, oznaczenia aktywności amylazy w surowicy i moczu oraz badań obrazowych (USG, tomografii komputerowej – TK).

Ocenie poddano: wiek, płeć, miejsce zamieszkania, przyczynę OZT, wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI), obciążenia chorobowe, przebieg choroby – stopień ciężkości oceniany wg skal, takich jak Atlanta, Trappnela, Ransona, Balthazara, czas pobytu na oddziale, zastosowane leczenie, powikłania, śmiertelność, wyniki badań odległych – BMI, krzywej cukrowej i USG jamy brzusznej.

Przebieg kliniczny monitorowano, wykonując morfologię krwi obwodowej, oznaczenie stężeń sodu, potasu, wapnia, białka C-reaktywnego (CRP), mocznika, kreatyniny, bilirubiny w surowicy, aktywności amylazy, transaminaz oraz wskaźników układu krzepnięcia. Badania metodami USG i TK pozwalały na monitorowanie zmian morfologicznych trzustki, obecności płynu w jamie otrzewnowej i opłucnowej, torbieli, obecności martwicy trzustki i jej zróżnicowanie na jałową i zakażoną, aż po rozpoznanie ropni będących wskazaniem do zabiegu operacyjnego.

Z grupy II wyodrębniono 50 chorych z żółciopochodną etiologią OZT, których poddano badaniu *follow-up*, uwzględniając stopień wydolności zewnątrzwydzielniczej i wewnątrzwydzielniczej trzustki przez wykonanie badania podmiotowego i przedmiotowego, USG jamy brzusznej oraz oznaczenia BMI i krzywej cukrowej. Wynikiem tej części badań była ocena stanu wydolności trzustki po przebyciu OZT.

Nawracające i ciężkie OZT mogą prowadzić do przewlekłego zapalenia trzustki (PZT) w patomechanizmie martwicy i ubytku masy ciała. Utrata do 90% mięszu trzustki może nie powodować jeszcze rozwoju niewydolności zewnątrzwydzielniczej i wewnątrzwydzielniczej, ale może skutkować zmniejszeniem masy ciała, mimo że nie występują biegunki i tłuszczowe stolce. W celu określenia zmian pozapalnych w badaniach kontrolnych po przebyciu OZT wykonano badanie USG jamy brzusznej. Metody obrazowe oceniają miąższ trzustki (wielkość i zarysy gruczołu, echostrukturę, obecność zwapnień), przewód trzustkowy Wirsunga (szerokość, regularność przebiegu, zwężenia, występowanie kamieni) i obecność torbieli rzekomych. Dla oceny zmian pozapalnych stworzono skalę zmian sonograficznych w zależności od ich zaawansowania. Niewydolności zewnątrzwydzielniczej często towarzyszą zaburzenia gospodarki węglowodanowej w postaci nieprawidłowej tolerancji glukozy (*impaired glucose tolerance* – IGT) lub rozwoju cukrzycy typu 2. Badania czynności wewnątrzwydzielniczej trzustki polegały na wykonaniu doustnego testu tolerancji glukozy (*oral glucose tolerance test*

– OGTT) zgodnie z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO). W grupie 50 chorych poddanych badaniom kontrolnym przeprowadzono badanie krzywej cukrowej, oznaczając stężenie cukru na czczo i po obciążeniu 75 g glukozy oraz poziom glikemii po 2 godz.

Wyniki badań poddano analizie statystycznej z zastosowaniem testu *t*-Studenta, jednoczynnikowej analizy wariancji, testu F, metody porównań wielokrotnych Duncana oraz współczynnika korelacji Pearsona.

Wyniki

Głównymi czynnikami etiologicznymi OZT były kamica żółciowa i nadużywanie alkoholu. Etiologię tego schorzenia określano na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego i USG u chorych. W przedstawionym materiale można zaobserwować, że zwiększa się częstość występowania OZT. Wśród chorych przeważali mężczyźni – w grupie I było ich 123, a w grupie II – 127. Zwiększyła się liczba kobiet z 67 do 105 wśród chorych na OZT w grupie II i jest to wzrost statystycznie znamiennej ($p = 0,01$). Głównymi przyczynami choroby są etiologia alkoholowa po 84 chorych (44 vs 36%) w obu grupach i etiologia żółciowa odpowiednio w grupach I – 54 (28%), i II – 84 (36%). Stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie ($p = 0,0449$) chorych na OZT o etiologii żółciowej w grupie II.

W analizowanych przedziałach czasowych przeprowadzono następującą liczbę zabiegów: zabiegi klasyczne w grupie I – 40 (22%), i w grupie II – 24 (10%), oraz ECPW w grupie I – 1 (0,5%), i w grupie II – 28 (12%). Odsetek zabiegów chirurgicznych w latach 1995–2000 był statystycznie większy ($p = 0,0011$) niż w latach 2000–2005; dla zabiegów ECPW ($p < 0,0011$) różnica ta jest wysoce znamienna statystycznie (tab. I).

Z powodu OZT w latach 1995–2005 zmarło ogółem 41 chorych (9,7%): w grupie I – 21, a w grupie II – 20 chorych. Chociaż nie stwierdzono znamienności statystycznej, odsetek zgonów w grupie I był większy i wyniósł 11%, a w grupie II – 8,6% ($p = 0,2007$) (tab. II).

Większa liczba powikłań w grupie II wynikała z trzech uwarunkowań:

- 1) diagnostycznych – wprowadzenie do praktyki klinicznej TK i lepsza diagnostyka ultrasonograficzna,
- 2) demograficznych – większa liczba powikłań internistycznych wiąże się z wiekiem chorych,
- 3) klinicznych – większa liczba chorych w grupie II z ciężką postacią OZT (odpowiednio 23 i 34 chorych).

W grupie osób poddanych badaniu *follow-up* 6 chorych (12%) przeżyło ciężką postać OZT, a 44 (88%) postać lekką. Na cukrzycę przed OZT chorowało 3 pacjentów (6%). Zachowawczo leczono 21 chorych (42%), u 15

(30%) przeprowadzono ECPW, u 6 (12%) kontrolę dróg żółciowych, u 4 (8%) cholecystektomię, a u 4 (8%) laparotomię. Powikłania wystąpiły u 16 osób (32%), w tym 6 (12%) miało powikłania ropne (tab. III).

Oceny wpływu wieku, BMI oraz poziomu glikemii na zmiany w badaniu USG dokonano za pomocą jednozmiennikowej analizy wariancji. Statystycznie istotnie wyższy średni wiek stwierdzono u chorych po OZT w podgrupie z trzecim stopniem skali USG ($p = 0,00449$) (tab. IV).

W przypadku BMI i poziomu glikemii wartości p , wyznaczone na podstawie obliczonych z danych wartości statystyki F , były większe niż 0,1. Oznacza to, że średnie wartości BMI oraz poziomu glikemii w podgrupach określonych przez zmiany w badaniu USG nie różnią się istotnie. W wykonanych badaniach nie ma dowodów, aby zmiany po OZT rejestrowane w badaniu USG korelowały z poziomem glikemii i wartościami BMI (tab. V).

Najczęstszymi dolegliwościami w badaniu przedmiotowym u chorych poddanych badaniu *follow-up* były wzdęcia brzucha, które zgłaszało 43–86% pacjentów. Na bóle brzucha o różnym nasileniu skarżyło się 36–72% chorych, a okresowe biegunki występowały u 6–12% osób. Wskaźnik masy ciała zwiększył się u 23 chorych, u 23 zanotowano jego redukcję, a u 4 osób nie zmieniła się masa ciała.

Dyskusja

Leczenie OZT jest głównie postępowaniem objawowym i ma na celu podtrzymanie podstawowych funkcji życiowych, wyrównanie zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, działanie przeciwbólowe oraz zapobieganie zakażeniu martwicy. Nadal nie ma możliwości przyczynowego leczenia OZT. Przez ostatnie lata wyłonił się kanon postępowania w OZT, który zmienił

wcześniejsze metody lecznicze, do którego poza typowym postępowaniem objawowym należą: profilaktyczna antybiotykoterapia, leczenie żywieniowe, endosko-

Tabela I. Rodzaje zabiegów wykonywanych u chorych na OZT w analizowanych przedziałach czasu

Table I. Kinds of intervention performed with patient with of the acute pancreatitis in analysed periods

Rodzaj zabiegu	Lata	
	1995–2000	2001–2005
laparotomia	21	12
cholecystektomia	7	3
cholecystektomia laparoskopowa	0	3
kontrola dróg żółciowych	16	6
ECPW	1 (0,5%)	28 (12%)
razem	41 (22%)	52 (22%)
razem bez ECPW	40 (21%)	24 (10%)

Tabela II. Porównanie chorych z grupy I i II ze względu na rodzaj OZT i śmiertelność

Table II. The comparing patient from I and II groups for the kind of the acute pancreatitis and the mortality

Wyszczególnienie	Lata	
	1995–2000	2001–2005
OZT – postać lekka	167 (88%)	198 (85%)
OZT – postać ciężka	23 (12%)	34 (15%)
liczba zgonów	21	20
śmiertelność [%]	11	8,6

Tabela III. Powikłania OZT w grupie I i II

Table III. Complications of the acute pancreatitis in the group I and the group II

Rodzaj	Grupa I	Grupa II	Rodzaj	Grupa I	Grupa II
ptyn w jamie brzusznej	13	24	niewydolność krążenia	3	5
niewydolność nerek	7	9	niewydolność oddechowa	5	8
ropień w jamie otrzewnowej	5	4	ptyn w jamie opłucnowej	13	14
ropień trzustki	4	7	wodobrzusze	2	2
martwica trzustki	5	7	zapalenie płuc	1	2
torbiel	5	15	martwica jelita	0	1
ropienie rany	12	7	zakrzepica żylna	1	0
zaburzenia widzenia	0	1	zapalenie jądra	1	0
zaburzenia neurologiczne	5	7	krwawienie do przewodu pokarmowego	1	1
zawał mięśnia sercowego	2	4	wrzód żołądka/dwunastnicy	1	1
udar mózgu	1	0	razem	92	121

Tabela IV. Wyniki badania USG 50 chorych poddanych *follow-up***Table IV.** Outcomes examination USG 50 patient subjects follow up

Stopień zmian w USG	Liczba chorych	Odsetek [%]
USG prawidłowe	14	18
niewielkie zmiany	22	44
średnie zmiany	8	16
duże zmiany	6	12

powe postępowanie zabiegowe oraz ograniczenie zabiegów tylko do powikłań ciężkiej postaci OZT [8].

Ocena następstw tych zmian była celem niniejszej pracy. W analizowanych 11 latach w przedstawionym materiale można zaobserwować, że występowanie OZT w powiecie koneckim ma tendencję wzrostową, co odpowiada tendencjom występującym w Europie. W 1995 r. na OZT zachorowało 31 pacjentów, a w 2005 r. – 57. Szacunkowe zwiększenie zachorowalności w powiecie koneckim (100 tys. mieszkańców) może być porównywalne z podobnymi zmianami, jakie obserwuje się w krajach Europy i Stanach Zjednoczonych [5, 9]. W badanej grupie najczęściej pojawiają się mieszkańcy wsi, którzy stanowią do 70% chorych na OZT. Zjawisko to wynika z położenia szpitala, którego większość pacjentów stanowią mieszkańcy wsi. Na OZT cierpią głównie mężczyźni – 65 i 55% chorych odpowiednio w grupach I i II, ale obserwuje się zwiększającą się liczbę kobiet. Odsetkowe zwiększenie liczby kobiet w grupie II jest znamienne statystycznie i koreluje ze zwiększeniem odsetka chorych na OZT o etiologii żółciowej. W piśmiennictwie podawana zapadalność na OZT jest o 10–30% większa wśród mężczyzn niż wśród kobiet [9].

Średnia wieku chorych w obu grupach była podobna i w grupie I wynosiła 52,3, a w grupie II 55,1 roku. W grupie II zwraca uwagę zwiększenie liczby osób w podeszłym wieku i chorych bardzo młodych. W grupie I chorych powyżej 50. roku życia było 91 (48%), podczas gdy w grupie II – 148 (64%), przy medianie odpowiednio 50 i 57 lat. Podobne zmiany są opisywane w piśmiennictwie [5]. Zwiększenie wieku chorych skutkowało zwiększeniem liczby chorych obciążonych chorobowo, a w konsekwencji cięższym przebiegiem OZT i możliwością wystąpienia powikłań. Najczęstszą przyczyną tego schorzenia w badanej grupie jest nadużywanie alkoholu. W porównywanych grupach liczba zapaleń trzustki spowodowanych nadużywaniem alkoholu jest taka sama, natomiast statystycznie znamienne jest zwiększenie chorych z etiologią żółciową w grupie II.

Tabela V. Wyniki poziomu glikemii u 50 chorych poddanych *follow-up***Table V.** Outcomes level glicemi 50 patient subjects follow-up

Rodzaj	Liczba chorych	Odsetek [%]
prawidłowa tolerancja glukozy (NGT)	13	26
nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT)	22	44
cukrzyca przed OZT	3	6
cukrzyca po OZT	12	24

W krajach europejskich przyczyny OZT są bardzo zróżnicowane, np. na Węgrzech przeważa etiologia alkoholowa (61%) nad etiologią żółciową (24%). Odwrotna sytuacja występuje natomiast we Włoszech, gdzie obserwuje się zdecydowaną przewagę etiologii żółciowej (60%) nad etiologią alkoholową (24%) [9]. Nie udało się rozpoznać etiologii OZT u co 4. chorego. Tak duży odsetek chorych na OZT o etiologii idiopatycznej świadczy o możliwych trudnościach diagnostycznych i małej czułości USG. Wprowadzenie do praktyki klinicznej diagnostycznej endoskopowej ultrasonografii (*endoscopic ultrasound* – EUS) pozwala wg niektórych autorów rozpoznać u tych chorych etiologię żółciową w 65% przypadków [3, 10]. Yosuff i wsp. [11] nie potwierdzili jednak w badaniach tak dużego odsetka rozpoznań za pomocą EUS, wykazując jedynie kilkuprocentowe zwiększenie. W 9 przypadkach OZT zostało wywołane wykonywanym zabiegiem ECPW, z tego u 3 chorych spowodowało rozwój ciężkiej postaci OZT, a w 1 przypadku doprowadziło do zgonu chorej. Zabiegi ECPW mogą powodować rozwój zapalenia trzustki nawet w 10% wykonywanych badań, a w 50% przypadków może występować bezobjawowa amylazemia [3, 12].

Gullo i wsp. [9] poszukiwali związku między śmiertelnością w przebiegu OZT a etiologią choroby, ale nie stwierdzili takiej zależności. Obciążenia chorobowe w obu grupach są podobne, chociaż można zaobserwować przede wszystkim zwiększenie liczby pacjentów obciążonych cukrzycą, chorobami serca, nadciśnieniem tętniczym i obciążeniami oddechowymi w grupie II. Większa liczba obciążeń chorobowych wynika również z wyraźnych zmian wieku chorych z grupy I i II. Mediana wieku dla grupy I wynosi 50, a dla grupy II – 57. Johnson i wsp. [13] uzupełnili skalę APACHE II o dodatkowy parametr, którym jest BMI, uznając otyłość za niezależny czynnik ryzyka rozwoju ciężkiej postaci OZT [14]. Wskaźnik masy ciała jest porównywalny w obu grupach, chociaż w grupie II jest większy i można zauważyć różnicę w zależności od etiologii – największy u pacjentów z etiologią żółciową, a mniejszy u chorych

nadużywających alkohol. Wśród pacjentów z etiologią żółciową przeważali pacjenci z nadwagą, z I i II stopniem otyłości, a wśród pacjentów o etiologii alkoholowej – chorzy z prawidłową masą ciała. Duże wartości BMI u chorych z etiologią idiopatyczną mogą być przyczyną trudności diagnostycznych w rozpoznawaniu mikrokamicy i resztkowej kamicy przewodowej jako faktycznej przyczyny OZT [10, 13].

Leczenie zachowawcze przez ostatnich 10 lat istotnie się zmieniło. Wprowadzenie profilaktycznego podawania odpowiednich antybiotyków, łącznie z żywieniem dojelitowym, jest znaczącą zmianą w postępowaniu w ciężkiej postaci OZT, które przyczyniło się do zmniejszenia powikłań septycznych [8]. Żaden chory z grupy I nie był żywiony dojelitowo ani nie otrzymywał w profilaktyce obecnie zalecanych antybiotyków. Dawniej uważano, że każda forma żywienia dojelitowego w ostrej fazie choroby jest przeciwwskazana, ponieważ doprowadziłaby do zaostrzenia OZT. Zmiana żywienia z pozajelitowego (*total parenteral nutrition* – TPN) na dojelitowe (*total enteral nutrition* – TEN) skutkuje zmniejszeniem liczby powikłań wielonarządowych i interwencji chirurgicznych. Przewaga TEN nad TPN polega na zapobieganiu zakażeniu martwicy trzustki i zmniejszeniu liczby chorych wymagających operacyjnego leczenia. W przypadku konieczności odżywiania chorzy byli żywieni pozajelitowo (TPN), a w antybiotykoterapii chorzy otrzymywali najczęściej cefuroksym i amoksylicynę z kwasem klawulanowym. W grupie II znacząca liczba chorych przyjmowała ciprofloksacynę z metronidazolem oraz imipenem lub meropenem. Są to antybiotyki, których penetracja i spektrum działania są najbardziej zalecane w profilaktyce ciężkiej postaci OZT [2].

Ilsenmann i wsp. [15] negują korzystny wpływ ciprofloksacyny z metronidazolem w profilaktyce ciężkiej postaci OZT dla zmniejszenia ilości zakażonej martwicy trzustki, ale większość autorów wykazuje korzyści z wprowadzenia profilaktyki antybiotykowej w OZT [16]. Wybór właściwego momentu dotyczącego rozpoczęcia operacji u chorych na OZT często decyduje o losie chorego. Wczesna interwencja chirurgiczna jest obarczona dużą śmiertelnością, ale jednocześnie zaleca się wczesne wykonanie ECPW w ciężkiej postaci OZT o etiologii kamiczej z żółtaczką, które przynosi korzyść choremu (do 48 godz. od początku choroby). W żółciopochodnym OZT wprowadzenie ECPW z papillotomią powoduje wiele korzystnych następstw – redukcję powikłań o 16% i wskaźnika śmiertelności o 6% [12]. Leczenie chirurgiczne polegało na usunięciu tkanek martwiczych, najczęściej z drenażem przepływowym, i drenażu ropni. Odroczenie terminu zabiegu powyżej 3 tyg. skutkuje redukcją śmiertelności w porównaniu z operowanymi przed tym terminem [17].

Ogólna liczba zabiegów w grupie I wyniosła 41 (21,5%), a w grupie II 42 (22%), w tym 28 wykonano metodą ECPW w grupie II i 1 w grupie I. Zabieg ten zastąpił kontrolę dróg żółciowych, których to zabiegów przeprowadzono zdecydowanie mniej wśród chorych z grupy II. Statystycznie znamienne zmniejszyła się liczba klasycznych zabiegów operacyjnych we wczesnym okresie – zarówno laparotomii zwiadowczych, jak i kontroli dróg żółciowych. Götzinger i wsp. [18] w grupie 250 chorych operowanych z powodu ciężkiej postaci OZT stwierdzili redukcję wskaźnika śmiertelności z 46 do 25% w grupie chorych operowanych powyżej 3 tyg., natomiast w innej pracy, gdzie porównano wskaźnik śmiertelności u chorych operowanych do 14. doby i po tym czasie, odnotowano redukcję z 29 do 18% [12, 17].

Zmniejszenie liczby zabiegów wynikało z wprowadzenia ECPW do praktyki klinicznej, który to zabieg skutecznie zastąpił klasyczne zabiegi kontroli dróg żółciowych, oraz zmiany strategii postępowania – operowania głównie powikłanej martwicy.

Hartwig i wsp. [19], analizując chorych operowanych w latach 1980–1997, stwierdzili, że przy zmniejszeniu liczby zabiegów w pierwszych 72 godz. od przyjęcia chorego z ciężką postacią OZT z 73 do 32% zanotowali redukcję wskaźnika śmiertelności z 39 do 12%.

Zmiana strategii wynikała również ze zwiększenia możliwości diagnostycznych przez wprowadzenie TK do diagnostyki i monitorowania przebiegu ciężkich postaci OZT. Badanie USG, które odgrywa podstawową rolę w rozpoznawaniu powikłań tego schorzenia i idealnie nadaje się do monitorowania przebiegu zapalenia trzustki, wykorzystano do zminimalizowania urazu operacyjnego poprzez zastosowanie go do zabiegów mało inwazyjnych i celowanych – nakłucia zbiorników ostrej fazy, torbieli oraz ropni pod kontrolą USG, co doprowadziło do zmniejszenia liczby i rozległości zabiegów operacyjnych. Metody te znalazły zastosowanie w trakcie leczenia powikłań głównie wśród pacjentów grupy II, wcześniej były wykonywane sporadycznie. Zabiegiem najczęściej wykonywanym w przypadku zakażonej martwicy była laparotomia z nekrosektomią i drenażem przepływowym. Nigdy nie była stosowana metoda „otwartego brzucha”.

Besselink i wsp. [20] podają wskaźnik śmiertelności w zależności od zastosowanej metody operacyjnej u chorych z ciężką postacią OZT, i tak w przypadku chorych operowanych metodą „otwartego brzucha” wynosi on 70%, laparotomii z przepływowym drenażem – 25%, a metodami mało inwazyjnymi – 11%.

Beger i wsp. [21] stwierdzili z kolei, że odsetek ponownych zabiegów i relaparotomii w „otwartej chirurgii” mieścił się w przedziale 25–40%, a przy zabiegach mało inwazyjnych sięgał nawet 100%, natomiast

wskaźnik śmiertelności przy zabiegach otwartych wynosił do 20% i był większy niż w chirurgii mało inwazyjnej. Rokowanie w przebiegu OZT jest nadal trudnym zadaniem. Prognostyczna ocena pozostaje stałym problemem klinicznym i nadal nie można przewidzieć prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań, zwłaszcza w przypadku chorych na ciężkie OZT [2, 18].

Najczęściej obserwowanymi powikłaniami miejscowymi w materiale autorów niniejszego opracowania były zbiorniki ostrej fazy, płyn w lewej jamie opłucnowej, torbiele i ropnie trzustki, ropnie w jamie otrzewnowej, a z powikłań ogólnych niewydolność oddechowa, krążenia oraz ostra niewydolność nerek. Powikłania wystąpiły u 53 chorych (28%) z grupy I i u 85 (36%) z grupy II. Zbiorniki płynowe ostrej fazy spotyka się u ok. 40% chorych na OZT. Około 50% zbiorników ulega samoistnej resorpcji, a pozostałe przekształcają się w trzustkową torbiel rzekomą [2, 16]. W grupie I to powikłanie stwierdzano u 20 chorych (11%), a w grupie II u 41 osób (18%). Płyn w jamie opłucnowej zaobserwowano odpowiednio u 7 i 6% chorych. W przypadku torbieni niepodającym się leczeniu zachowawczemu chorych operowano w trybie planowym w 3–6 mies. po OZT. Powikłania ropne wystąpiły u 21 chorych (11%) z grupy I i u 18 (7,8%) z grupy II. Powikłania septyczne stwierdzono u 9 chorych (5%) z grupy I i u 11 (5%) z grupy II. Spośród chorych z powikłaniami septycznymi zmarło w grupie I 7 chorych (77%), a w grupie II 5 osób (45%). Zakażenie martwicy trzustki występuje u 10% chorych na OZT, ale w przypadku martwicy aż u 30–70%, przy śmiertelności sięgającej 80%. U 4 osób pojawiły się masywne krwawienia z powodu rozwijającego się obwodowego nadciśnienia wrotnego. Jeden chory krwawił do żołądka, dwóch do jamy otrzewnowej z powodu samoistnego pęknięcia śledziony, a jeden do jamy torbieni trzustki. Wszyscy ci chorzy byli mężczyznami w wieku 25–45 lat, nieoperowanymi; w grupie tej nie zanotowano zgonu. W obu badanych grupach liczby powikłań septycznych są podobne. Bezwzględne zwiększenie liczby chorych z ciężkim przebiegiem OZT, prawie 3-krotne zwiększenie liczby chorych obciążonych cukrzycą, statystycznie znamienne zwiększenie liczby chorych w zaawansowanym wieku w grupie II to przesłanki, że wprowadzone zmiany w sposobie leczenia miały wpływ na liczbę powikłań miejscowych przy redukcji wskaźnika śmiertelności, chociaż bez znamienności statystycznej. Beger i wsp. [22] do kryteriów, które korelują z ciężkim procesem w przebiegu OZT, zaliczają rozległą martwicę gruczołu, otyłość i zaawansowany wiek chorych.

W latach 1995–2005 z powodu OZT zmarło ogółem 41 chorych (9,7%) – 21 z grupy I i 20 z grupy II. Chociaż nie stwierdzono znamienności statystycznej, odsetek zgonów w grupie I był większy i wyniósł 11%, a w grupie II – 8,6%.

W pierwszych 14 dniach choroby odnotowano 10 zgonów (48%) w grupie I i 14 (70%) w grupie II, zgonów po 14 dniach było odpowiednio 11 (52%) i 6 (30%). Zauważone tendencje są zgodne z obserwowanymi przez innych autorów, którzy podają śmiertelność w pierwszych 14 dniach na poziomie 60%. Zgony we wczesnym okresie wynikały najczęściej z powikłań krążeniowo-oddechowych, a w okresie późniejszym były rezultatem powikłań septycznych i niewydolności wielonarządowej [23].

Badana grupa, licząca 50 osób, u której wykonano krzywą cukrową, badanie USG, określono BMI, to chorzy z grupy II z etiologią żółciową. Spośród badanych osób u 13–26% wyniki badania wykazały prawidłowy profil glikemii, a u 12–24% stwierdzono rozwój cukrzycy insulinozależnej po przebyciu OZT, z czego w 3 przypadkach rozpoznanie ustalono dopiero w trakcie badania klinicznego. Nietolerancję glukozy po obciążeniu odnotowano u 22 chorych (44%). W badanej grupie 3 pacjentów miało rozpoznaną cukrzycę przed zachorowaniem na OZT. W badaniach stwierdzono, że u 34 osób (68%) doszło do zaburzeń gospodarki węglowodanowej po przebyciu OZT. Niebisz i wsp. [24] zaobserwowali obecność zaburzeń gospodarki węglowodanowej u 57% chorych na to schorzenie, najczęściej w postaci wysokiego poziomu glikemii na czczo (*impaired fasting glucose* – IFG) lub IGT.

Lankisch i wsp. [25] odnotowali ścisły związek dużego stężenia glukozy przy przyjęciu chorego na OZT z możliwością powikłań głównie w postaci martwicy trzustki.

W badanej grupie stwierdzono stosunkowo duży odsetek osób, które przebyły OZT i obecnie mają zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Jednocześnie nie ma obiektywnych danych, którzy z chorych przed zachorowaniem mieli zaburzenia w postaci IGT. Ocenia się, że nawet 30–40% populacji ma niewykryte zaburzenia gospodarki węglowodanowej [14, 26].

W piśmiennictwie [26–29] nie ma danych o tak dużym (68%) odsetku chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Opisywane dane dotyczą 13–36% chorych po przebyciu OZT, u których dochodzi do tych zaburzeń, i najczęściej mają alkoholową etiologię tego schorzenia. Nawracające i ciężkie zapalenia trzustki mogą prowadzić do PZT na drodze martwicy i zmian pozapalnych. W badaniu podmiotowym stwierdzono obecność typowych dolegliwości dla PZT u dużej grupy pacjentów poddanych badaniu. Wykonane badania statystyczne nie pozwoliły jednak na stwierdzenie zależności statystycznej między zmianami pozapalnymi w badaniu USG a redukcją wartości BMI i rozwojem zaburzeń gospodarki węglowodanowej, podawanymi w piśmiennictwie jako typowe [30]. Przeprowadzone badanie pozwoliło stwierdzić, że przechorowanie nawet ciężkiej postaci OZT w badanej grupie nie prowadzi do rozwoju niewydolności zewnątrzwydzielniczej.

Wnioski

- 1) Prognozowanie i leczenie ciężkich postaci OZT jest nadal trudne i niepewne co do ostatecznych wyników.
- 2) Zwiększyła się liczba chorych na OZT o etiologii żółciowej i chorych w podeszłym wieku, a także zwiększył się stosunek kobiet do mężczyzn.
- 3) Zmiany w postępowaniu rozpoznawczo-leczniczym w OZT doprowadziły do:
 - ograniczenia niepotrzebnych laparotomii jako potencjalnej przyczyny kolejnych septycznych powikłań,
 - zwiększenia udziału ECPW w OZT o etiologii żółciowej, co pozwoliło zmniejszyć liczbę powikłań i uzyskać korzystny wpływ na przebieg tego schorzenia,
 - usprawnienia diagnostyki obrazowej (CT, USG, NMR, ECPW).
- 4) Całokształt zmian w postępowaniu rozpoznawczo-leczniczym nie zmienił istotnie statystycznie częstości powikłań oraz śmiertelności w OZT.
- 5) Ostre zapalenie trzustki upośledza regulację gospodarki węglowodanowej u znacznej części chorych, bez odzwierciedlenia w obrazie morfologicznym.

Piśmiennictwo

1. Kelly TR, Wagner DS. Gall stone pancreatitis: a prospective randomized trial of the timing of surgery. *Surgery* 1988; 104: 600-5.
2. Głuszek S, Matykiewicz J, Dudek A. Powikłania a prognozowany ciężki przebieg ostrego zapalenia trzustki. *Pol Przegl Chir* 2006; 78: 139-50.
3. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl: S15-39.
4. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, et al. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2002; 2: 565-73.
5. Dudrick S, Paszkowiak J. Historia i postępy w leczeniu ostrego zapalenia trzustki. *Pol Przegl Chir* 2007; 79: 424-52.
6. Parekh D. Laparoscopic-assisted pancreatic necrosectomy: A new surgical option for treatment of severe necrotizing pancreatitis. *Arch Surg* 2006; 141: 895-902.
7. Smyła Z, Zaniewski M, Piekorz P i wsp. Drenaż ropni i torbieli trzustki pod kontrolą ultrasonograficzną. *Pol Przegl Chir* 2007; 79: 30-8.
8. Carroll J, Herrick B, Gipsom T, et al. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis and treatment. *Am Fam Phys* 2007; 75: 1513-20.
9. Gullo L, Migliori M, Olah A, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas* 2002; 24: 223-7.
10. Levy P, Boruchowicz A, Hastier P, Pariente A, et al. Diagnostic criteria in predicting origin of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasound: multicentre prospective evaluation of 213 patients. *Pancreatology* 2005; 5: 450-6.
11. Yusoff I, Raymond G, Sahai VA. A prospective comparison of the yield of EUS in primary vs. recurrent idiopathic acute pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 673-8.
12. Chong V, Yim H, Lim C. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the elderly: outcomes, safety and complications. *Singapore Med J* 2005; 46: 621-6.
13. Johnson CD, Toh SK, Campbell MJ. Combination of APACHE II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2004; 4: 1-6.
14. Mentula P, Kylänpää ML, Kempainen E, Puolakkainen P. Obesity correlates with early hyperglycemia in patients with acute pancreatitis who developed organ failure. *Pancreas* 2008; 36: e21-5.
15. Isenmann R, Runzi M, Kron M, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo controlled double-blind trial. *Gastroenterol* 2004; 126: 997-1004.
16. Manes G, Rabitti PG, Menchise A, et al. Prophylaxis with meropenem of septic complications in acute pancreatitis: a randomized, controlled trial versus imipenem. *Pancreas* 2003; 27: e79-83.
17. Hungness ES, Robb BW, Seeskin C, et al. Early debridement for necrotizing pancreatitis: is it worthwhile? *J Am Coll Surg* 2002; 194: 740-4.
18. Götzinger P, Wamser P, Exner R, et al. Surgical treatment of severe acute pancreatitis: timing of operation is crucial for survival. *Surg Infect* 2003; 4: 205-11.
19. Hartwig W, Maksan SM, Foitzik T, et al. Reduction in mortality with delayed surgical therapy of severe pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 481-7.
20. Besselink M, de Bruijn M, Rutten JP, et al. Surgical intervention in patients with necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 9: 593-9.
21. Beger HG, Rau B, Isenmann R, et al. Antibiotic prophylaxis in severe acute. *Pancreatology* 2005; 5: 10-9.
22. Beger HG, Rau B, Isenmann R. Natural history of necrotizing pancreatitis. *Pancreatology* 2003; 3: 93-101.
23. Compañy L, Sáez J, Martínez J, et al. Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003; 3: 144-8.
24. Niebisz A, Pładzyk A, Jasik M i wsp. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej a ostre zapalenie trzustki. *Diab Dosw Klin* 2005; 5: 116-20.
25. Lankisch P, Blum T, Bruns A, et al. Has blood glucose level measured on admission to hospital in a patient with acute pancreatitis any prognostic value? *Pancreatology* 2001; 1: 224-9.
26. Boreham B, Ammori B. A prospective evaluation of pancreatic exocrine function in patients with acute pancreatitis: correlation with extent of necrosis and pancreatic endocrine insufficiency. *Pancreatology* 2003; 3: 303-8.
27. Burge M, Gabaldon-Bates J. The role ethnicity in post-pancreatitis diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5: 183-8.
28. Connor S, Alexakis N, Raraty MG, et al. Early and late complications after pancreatic necrosectomy. *Surgery* 2005; 137: 499-505.
29. Matecka-Panas E, Gąsiorowska A, Kropiwnicka A, et al. Endocrine pancreatic function in patients after acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1707-12.
30. Hardt P, Hauenschild A, Nalop J, et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatology* 2003; 3: 395-402.