

Laboratorinė medicina.
2018, t. 20, Nr. 4(80), p. 243–249.

Biocheminių kraujo rodiklių ryšys su vartų venos kraujotaka esant kasos uždegimui

Artautas Mickevičius
Jonas Valantinas

Santrauka

Darbo tikslas. Įvertinti ryšį tarp biocheminių kraujo rodiklių pokyčių esant ūminiam lengvam pankreatitui ir lėtiniam pankreatitui ir vartų venos kraujotakos parametru.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Mokslinis darbas atliktas 2015–2018 metais Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose gavus Biomedicininių tyrimų etikos komiteto leidimą Nr. 158200-15-774-291. Tyrime dalyvavo 71 tiriamasis. Pacientai suskirstyti į tris grupes: 29 pacientai, sergantys ūminiu lengvu pankreatitu, 26 pacientai, sergantys lėtiniu pankreatitu, ir 16 sveikų savanorių. Tiriamiesiems nevalgius ryte paimta veninio kraujo, atliktas bendrasis automatinis kraujo tyrimas, kraujo krešėjimo ir biocheminiai tyrimai (C reaktyviojo baltymo, kasos fermentų). Tą pačią dieną atliktas pilvo organų ultragarsinis tyrimas spalviniu Doppler režimu, vertintas vartų venos ir jos šakų spindžio skersinis matmuo, kraujotakos greičių parametrai. Statistinei duomenų analizei naudota SPSS 20.0 statistinė programa.

Tyrimo rezultatai. Tiriamųjų grupės buvo vienalytės pagal amžių, ūgį ir svorį. Nerasta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių lyginant ADTL, visose tiriamųjų grupėse protrombino laiko visų rodiklių vidurkiai atitiko nustatytas normos ribas. Ūminiu ir lėtiniu pankreatitu sergančių tiriamųjų kraujyje D-dimerų ir fibrinogeno koncentracija viršijo normos ribas (atitinkamai $2482 \pm 2416,9$ g/l ir $6,1 \pm 2,1$ g/l; $899,4 \pm 1503,5$ g/l ir $4,6 \pm 1,4$ g/l) ir reikšmingai viršijo kontrolinės grupės tiriamųjų rezultatus ($p < 0,005$). Statistiškai reikšmingai skyrėsi C reaktyviojo baltymo koncentracija visose trijose grupėse ($p < 0,001$). Nerasta statistiškai reikšmingo ryšio tarp vartų venos ar jos šakų kraujotakos greičių parametru ir bendrojo kraujo tyrimo, krešėjimo ar biocheminio kraujo tyrimo rodiklių ($p > 0,05$). Biocheminiai kraujo rodikliai taip pat nekoreliavo su kraujotakos greičių skirtumais tarp grupių.

Išvados. Biocheminiai kraujo rodikliai neturi jokio ryšio su vartų veninės sistemos kraujotaka sergant ūminiu lengvu ar lėtiniu pankreatitu.

Reikšminiai žodžiai: vartų venos kraujotaka, biocheminiai rodikliai, pankreatitas.

Vilniaus universiteto ligoninė
Santaros klinikos
Vilnius University Hospital
Santaros Clinics

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Pilvo chirurgijos, nefrourologijos
ir gastroenterologijos klinika
Clinics of Abdominal Surgery,
Nephrourology and Gastroenterology,
Faculty of Medicine, Vilnius University
El. paštas: artautas@gmail.com

ĮVADAS

Kasos uždegimas yra viena dažniausių pilvo organų ligų, o ūminis pankreatitas (ŪP) – pagrindinė hospitalizacijos dėl virškinimo sistemos ligų

priežastis visame pasaulyje [1, 2]. Sergamumas tiek ūminiu [3–5], tiek lėtiniu [6, 7] pankreatitu kasmet didėja. Dauguma visų ŪP atvejų (apie 80 %) yra lengvos eigos, dažniausiai užtenka simptominio gydymo, pasveikstama

per vieną dvi savaites [8, 9]. Lėtinio pankreatito (LP) sukeliama kasos audinio fibrozė negrįžtamai sutrikdo tiek egzokrininę, tiek vėliau ir endokrininę kasos funkciją, smarkiai blogėja su liga susijusi gyvenimo kokybė [10–12].

Dėl savo anatomicinės lokalizacijos kasos audinio uždegimas siejamas su įvairiomis komplikacijomis, tarp kurių yra ir vartų veninės sistemos kraujotakos sutrikimas. Maždaug ketvirtadaliui pacientų ŪP komplikuojasi kraujagysline patologija, o venų trombozė yra viena dažniausių pankreatito komplikacijų, susijusių su venine sistema. Literatūros duomenimis, ryškios kraujagyslinės komplikacijos būdingos 1,2–14 % pacientų, nors dažnis sergant lėtiniu pankreatitu (7–10 %) yra didesnis nei ūminiu (1–6 %) [13, 14]. Išsivysčius kraujagyslinėms komplikacijomis, ŪP yra pavojingas ir tikėtina mirtinas, o tokių ligonių išgyvenimas priklauso nuo ankstyvos ligos diagnostikos [15]. Diagnozavus LP, trombozė gali išsivystyti vidutiniškai per 5 metus (0–19 metų) [16]. Iki šiol atlikti tyrimai vertino vartų venos trombozės riziką sergant ŪP ar LP, tačiau nevertino minimalių kraujotakos pokyčių – stazės, rezistentiškumo padidėjimo, kraujotakos greičių pokyčių. Kartu nevertinta, ar atsiradę kraujotakos pokyčiai turi įtakos vartų venos kraujotakai sergant ūminiu nekomplikuotu ar lėtiniu kasos uždegimu.

DARBO TIKSLAS

Įvertinti ryšį tarp biocheminių kraujo rodiklių ir vartų venos kraujotakos parametrų sergant ūminiu lengvu pankreatitu ir lėtiniu (ne paūmėjimo) pankreatitu.

Pagrindiniai tyrimo uždaviniai:

- nustatyti, ar kinta kraujotakos greitis vartų veninėje sistemoje sergant ūminiu lengvu pankreatitu ar lėtiniu pankreatitu (ne paūmėjimo metu);
- įvertinti ryšį tarp pakitusių biocheminių kraujo rodiklių ir vartų veninės sistemos kraujotakos pokyčių sergant minėtomis ligomis.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Mokslinis darbas atliktas 2015–2018 metais Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centre. Tyrimui atlikti gautas Biomedicininis tyrimų etikos komiteto leidimas Nr. 158200-15-774-291 (2015 03 03), visi tyrimo dalyviai prieš

įtraukiant į tyrimą turėjo pasirašyti informuoto asmens sutikimo formą. Atliekant tyrimą buvo paisoma Helsinkio deklaracijoje numatytų mokslinių tyrimų su žmonėmis etikos principų [17].

Tyrimo dalyvavo 103 tiriamieji, į galutinę duomenų analizę įtrauktas 71 tiriamasis. Visi tiriamieji suskirstyti į tris grupes: 29 (40,8 %) pacientai, sergantys ūminiu lengvu laipsnio pankreatitu, 26 (36,6 %) pacientai, kuriems diagnozuotas lėtinis pankreatitas, bei 16 (22,6 %) sveikų asmenų, sudariusių kontrolinę grupę. Moksliniame tyrime dalyvavo tik tie asmenys, kurie atitiko nustatytus įtraukimo kriterijus:

1. Ūminiu pankreatitu sergančių tiriamųjų grupė (29 tiriamieji):

- diagnozuotas ūminis pankreatitas;
- lengvas ūminis pankreatitas pagal peržiūrėtą Atlantos klasifikaciją;
- tiriamųjų amžius 18–80 metų;
- anksčiau mediciniškai nedokumentuoti kraujotakos ir krešėjimo sistemos sutrikimai.

2. Lėtiniu pankreatitu sergančių tiriamųjų grupė (26 tiriamieji):

- diagnozuotas lėtinis pankreatitas;
- nėra cholangito ar kasos uždegimo paūmėjimo simptomų ir požymių;
- tiriamųjų amžius 18–80 metų;
- anksčiau mediciniškai nedokumentuoti kraujotakos ir krešėjimo sistemos sutrikimai.

3. Kontrolinė (sveikų tiriamųjų) grupė (16 savanorių):

- nėra ūminio ar lėtinio pankreatito požymių ir simptomų;
- niekada anksčiau nebuvo diagnozuotas ūminis pankreatitas;
- tiriamųjų amžius 18–80 metų;
- anksčiau mediciniškai nedokumentuoti kraujotakos ir krešėjimo sistemos sutrikimai.

Į tyrimą neįtraukti pacientai, kuriems tiko bent vienas iš šių kriterijų: diagnozuotos (a) kepenų ligos ir (ar) jų sukeltos komplikacijos; (b) mieloproliferacinės ligos; (c) diagnozuotos ar persirgusios onkologinės ligos; (d) diagnozuotos širdies ir kraujagyslių ligos; (e) kraujo krešėjimo sistemos ligos; (f) jaunesni nei 18-os ar vyresni nei 80 metų asmenys.

Įtraukiant į tyrimą visiems tiriamiesiems paimta veninio kraujo bendrajam kraujo tyrimui, biocheminiams ir kraujo krešėjimo tyrimams. Ūminiu ar lėtiniu pankreatitu sergantiems tiriamiesiems veninio kraujo paimta Hepatologijos ir gastroenterologijos skyriuje per pirmas 24 valandas nuo hospitalizacijos pradžios, pacientai turėjo būti nevalgę. Sveikiems ti-

riamiesiems nevalgius ryte veninio kraujo paimta Santaros klinikų Laboratorinės medicinos centro procedūrų kabinete. Tą pačią dieną išmatuotas tiriamųjų ūgis, svoris, apskaičiuotas kūno masės indeksas.

Atlikti šie kraujo tyrimai:

- bendrasis automatinis kraujo tyrimas (BKT). Tyrimas atliktas naudojant *Coulter DxH 800* analizatorių (*Backman Coulter Diagnostics*, JAV);
- kraujo krešėjimo tyrimai: tarptautinio normalizuoto santykio (INR), aktyvinto dalinio tromboplastino laiko (ADTL), D-dimerų, protrombino laiko (SPA), fibrinogeno. Šie tyrimai atlikti naudojant *STA R Max* analizatorių (*Stago Group*, Prancūzija);
- biocheminiai kraujo tyrimai: C reaktyviojo baltymo (CRB), lipazės ir p-amilazės aktyvumo. Tyrimai atlikti naudojant *Architect* analizatorių (*Abbott*, JAV).

Visiems tiriamiesiems tą pačią dieną atliktas pilvo organų ultragarsinis tyrimas spalviniu *Doppler* režimu. Tyrimui 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) ištiestomis kojomis, dešiniajame pošonkauliniame kampe. Tiriamieji paprašyti įkvėpti ir sulaikyti kvėpavimą. Kepenų kraujotakos greičiai bei indeksai matuoti išlaikant 30–60 *Doppler* kampą ties kraujagyslių vidurine dalimi, kur laminarinis kraujo tėkmės greitis yra didžiausias. Vartų vena vertinta apie 2 cm link kepenų nuo blužnies ir viršutinės pasaito venos susijungimo vietos. Dešinėsios ir kairėsios vartų venos šakų kraujotaka matuota apie 1–2 cm nuo jų šakojimosi. 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 vidaus organai, siekiant išsiaiškinti, ar nėra pakitimų, susijusių su šalinimo iš tyrimo kriterijais. Vertinti šie vartų venos kraujotakos parametrai:

- vartų venos ir jos šakų spindžio skersinis matmuo;
- Vmax – didžiausias kraujotakos greitis sistolės metu, užfiksuotas per 4–6 sekundes;
- Vpeak – didžiausias sistolinis kraujotakos greitis;
- Vmin – mažiausias kraujotakos greitis diastolės metu;
- Vmean – vidutinis kraujotakos greitis;

- pulsacijos indeksas (PI);
- rezistentiškumo indeksas (RI).

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

Statistinei duomenų analizei naudotos *Microsoft Excel* ir *SPSS 20.0* programos. Kiekybiniai kintamieji pateikti absoliučiu skaičiumi, aritmetiniu vidurkiu su standartiniu nuokrypiu, minimalia bei maksimalia reikšmėmis; kokybiniai kintamieji – absoliučiu skaičiumi ir procentine išraiška. Priklausomai nuo kintamųjų pasiskirstymo ir dispersijų įvairiarūšiskumo, bendrieji tolydžių kintamųjų palyginimai atlikti naudojant vieno faktoriaus ANOVA ir Velčo (*Welch*) ANOVA testus arba Kruskalo ir Voliso (*Kruskal–Wallis*) testą. Diskretiems kintamiesiems naudotas chi kvadrato testas. Lyginant rizikos veiksnių paplitimą tarp pogrupių, kategoriniams tyrimams taikytas tikslusis Fišerio (*Fisher*) testas; tolydiems kintamiesiems – vieno faktoriaus ANOVA, Kruskalo ir Voliso, Tjukio (*Tukey*) post-hoc bei Geimso ir Hovelio (*Games–Howell*) post-hoc. Statistiškai reikšminga sąsaja pasirinkta ties $p < 0,05$ riba. Galimoms asociacijoms nustatyti buvo skaičiuojami Pirsono (*Pearson*) ir Spirmeno (*Spearman*) koreliacijos koeficientai.

TYRIMO REZULTATAI

Tyrimo iš viso dalyvavo 54 (76,1 %) vyrai ir 17 (23,9 %) moterų. Tiek ŪP, tiek LP grupėse didžiąją dalį tiriamųjų sudarė vyrai (atitinkamai 82,8 % ir 84,6 %), kontrolinėje grupėje tiriamieji pagal lytį pasiskirstė tolygiai. Tiriamųjų amžius svyravo nuo 23 iki 69 metų. Visos trys tiriamųjų grupės buvo statistiškai homogeniškos pagal amžių, tiriamųjų ūgį ir svorį (lentelė). LP sergančių pacientų svorio vidurkis buvo apie 10 kg mažesnis nei sergančių ŪP (atitinkamai $72,6 \pm 14,9$ kg ir $81,9 \pm 14,5$ kg; $p = 0,019$), lėtine liga sergančių tiriamųjų KMI taip pat buvo reikšmingai mažesnis ($p = 0,011$).

Įvertinus BKT pokyčius, rasti statistiškai reikšmingi skirtumai tarp grupių pagal leukocitų skaičiaus, neutrofilų absoliutaus ir santykinio kiekio kitimą ($< 0,001$). Ryškiausias leukocitų kiekio padidėjimas nustatytas ūminiu kasos uždegimu sergančių pacientų grupėje ($11,2 \pm 4,1 \times 10^9/l$), be to, skirtumas buvo statistiškai

Lentelė. Demografinė tiriamųjų charakteristika
Table. Demographic characteristics

		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*** 0,037***
Amžius, metai M (ribos)		45,5 (32–64)	40,5 (23–69)	42,7 (25–63)	0,176**	0,109* 0,472* 0,585**
Svoris, kg M (ribos)		72,6 (52–102)	81,9 (59–133)	74,8 (56–102)	0,056**	0,019** 0,640* 0,147**
Ūgis, cm M (ribos)		175,9 (160–190)	176,2 (160–188)	176,7 (164–190)	0,942*	0,860* 0,730* 0,845*
KMI, M (ribos)		23,5 (17,6–36)	26,5 (18,8–41)	23,8 (19,2–30,1)	0,032**	0,011** 0,783* 0,112**

Pastabos: LP – lėtinis pankreatitas; ŪP – ūminis pankreatitas; M – vidurkis; KMI – kūno masės indeksas; *vieno faktoriaus ANOVA; **Kruskalo ir Voliso testas; ***Chi kvadrato testas. Paryškinta statistiškai reikšminga p reikšmė ($< 0,05$).

reikšmingas lyginant leukocitų skaičių ŪP ir LP pacientų kraujyje ($p = 0,033$), LP ar ŪP 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 $p < 0,001$). Lyginant su nustatytomis rodiklio referentinėmis vertėmis, daugiausiai neutrofilų kiekis didėjo ŪP sergančių tiriamųjų grupėje: absoliutus neutrofilų skaičius kraujyje buvo $8,9 \pm 3,9 \times 10^9/l$, santykinis – 77,2 %. LP ir kontrolinėje grupėse neutrofilų kiekio vidurkiai atitiko normą.

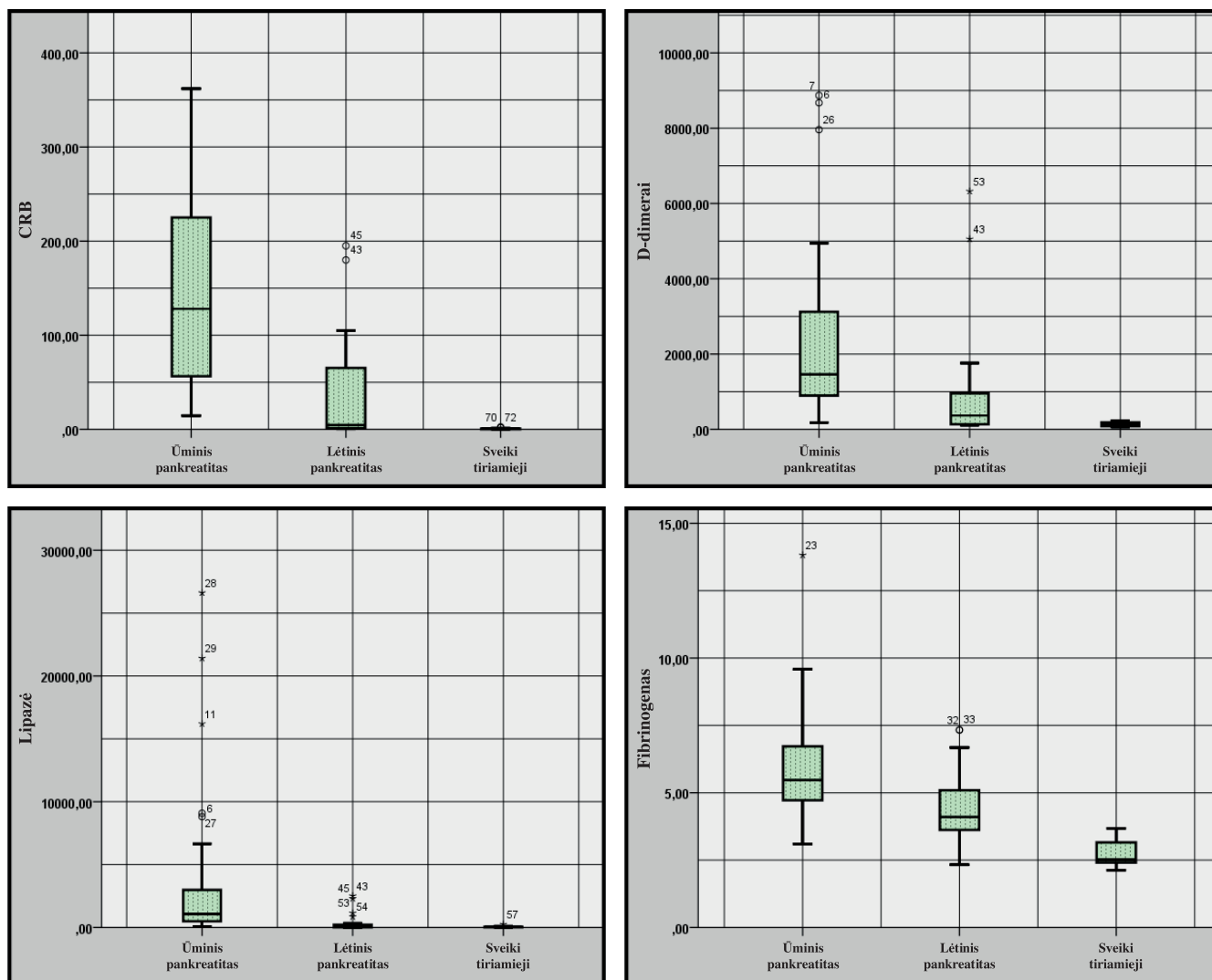
Nerasta jokie statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių lyginant ADTL, protrombino laiką – visų rodiklių vidurkiai atitiko nustatytas normos ribas tiek ŪP, tiek LP ir kontrolinėje grupėse. Vis dėlto apskaičiuoti statistiškai reikšmingi skirtumai tarp grupių lyginant D-dimerų ir fibrinogeno koncentracijas kraujyje (1 pav.). Tiek ūminiu, tiek lėtiniu pankreatitu sergančių tiriamųjų kraujyje D-dimerų ir fibrinogeno koncentracija viršijo referentines vertes (atitinkamai $2482 \pm 2416,9$ g/l ir $6,1 \pm 2,1$ g/l bei $899,4 \pm 1503,5$ g/l ir $4,6 \pm 1,4$ g/l) ir reikšmingai viršijo kontrolinės grupės tiriamųjų rezultatus (atitinkamai $p < 0,001$ ir $p < 0,001$ bei $p = 0,003$ ir $p < 0,001$). ŪP grupėje šios referentinės vertės buvo statistiškai reikšmingai didesnės nei LP grupėje (atitinkamai $p < 0,001$ ir $p = 0,002$).

Lipazės ir p-amilazės aktyvumas kraujyje buvo kelis kartus didesnis nei

referentinių verčių riba ŪP grupėje (atitinkamai 3996,6 U/l ir 720,4 U/l). Ūminiu pankreatitu sergančių tiriamųjų kraujyje lipazės aktyvumas buvo reikšmingai didesnis nei LP sergančių ir sveikų tiriamųjų ($p < 0,001$) (1 pav.). Taip pat ir p-amilazės aktyvumo kraujyje vidurkiai buvo statistiškai reikšmingai didesni ūminiu nei lėtiniu pankreatitu sergančių ar sveikų tiriamųjų ($p < 0,001$). Nors tiek lipazės, tiek p-amilazės aktyvumas buvo didesnis LP sergančių tiriamųjų kraujyje, palyginti su sveikais tiriamaisiais (atitinkamai $326,4 \pm 669,8$ U/l ir $129,8 \pm 226,2$ U/l vs $46,9 \pm 57$ U/l ir $30,5 \pm 21,1$ U/l), tačiau šie skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi (atitinkamai $p = 0,660$ ir $p = 0,061$).

Statistiškai reikšmingas skirtumas nustatytas tarp visų trijų grupių ir pagal CRB koncentraciją kraujyje ($p < 0,001$) (1 pav.). CRB koncentracijos vidurkis smarkiai didėjo tik ūminiu kasos uždegimu sergančių tiriamųjų grupėje ($142,5 \pm 103,6$ mg/l), vos padidėjo lėtiniu pankreatitu sergančių asmenų grupėje ir atitiko normą sveikų tiriamųjų kraujyje (atitinkamai $36,5 \pm 55,9$ mg/l ir $0,7 \pm 0,7$ mg/l).

Tyrimo metu nustatyti statistiškai reikšmingi kraujagyslių spindžio skirtumai tarp lyčių. Pagrindinės vartų venos, dešiniosios ir kairiosios jos šakų spindžiai buvo mažesni moterų nei vyrų visose trijose tiriamųjų grupėse (atitinkamai $p = 0,000$; $p = 0,022$ ir $p = 0,017$), moterų reikšmingai mažesnis buvo PI ir RI (atitinkamai $p = 0,011$ ir $p = 0,006$). Tačiau Vmin ir Vmean statistiškai reikšmingai dides-



1 pav. Tiriamųjų grupių biocheminių rodiklių koncentracijų skirtumas
Fig. 1. Difference of biochemical markers' concentration between groups

ni buvo vyrų: atitinkamai $p = 0,006$ ir $p = 0,012$. Statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo lyginant atskiras tiriamųjų grupes pagal V_{max} – jis buvo mažesnis LP grupėje nei ŪP ar sveikų tiriamųjų grupėse, tačiau skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. Vertinant vartų venos sistemos kraujagyslių V_{mean} , reikšmingų skirtumų tarp grupių taip pat negauta. Kaip ir V_{max} , V_{mean} vartų venoje buvo lėtesnis LP grupėje, tačiau skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. Viso tyrimo metu nepastebėta kraujo stazės, kraujagyslės spindį užkemsančių ar priesieninių trombu, fliktuacinės srovės kraujagyslės spindyje.

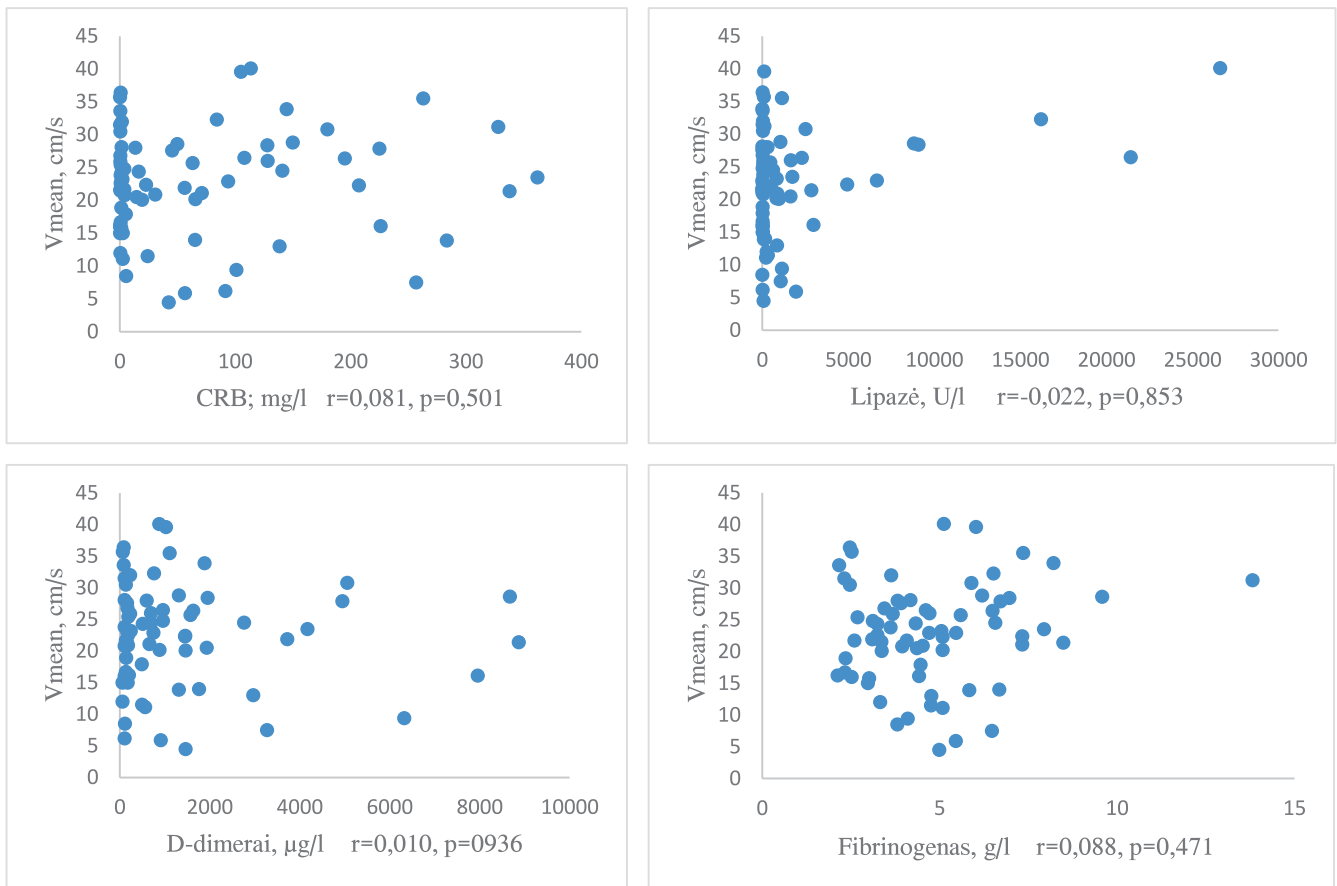
Vertinant koreliacijas tarp kraujotakos pokyčių vartų veninėje sistemoje ir biocheminių rodiklių, nerasta jokio reikšmingo ryšio tarp kraujotakos greičių ir BKT, krešėjimo ar biocheminio kraujo tyrimo rodiklių bendrai ar atskirose tiriamųjų grupėse ($p > 0,05$). Nors CRB, D-dimerų, fibrinogeno, kasos lipazės kiekiai statistiškai reikš-

mingai skyrėsi tarp grupių, nerasta ryšio tarp šių rodiklių ir vidutinio kraujotakos greičio vartų venos kamiene (atitinkamai $r = 0,081$, $p = 0,501$; $r = 0,010$, $p = 0,936$; $r = 0,088$, $p = 0,471$; $r = -0,022$, $p = 0,853$) (2 pav.), rezistentiškumo indekso (atitinkamai $r = 0,021$, $p = 0,862$; $r = -0,040$; $p = 0,744$; $r = 0,056$, $p = 0,650$; $r = -0,002$, $p = 0,985$) ar kitų kraujotakos parametrų vartų venoje ar jos šakose. Biocheminiai kraujo rodikliai taip pat nekoreliavo su kraujotakos greičių skirtumais tarp grupių.

REZULTATŲ APTARIMAS

Nors vartų venos trombozė (VVT) yra gana reta kraujagyslinė patologija, ji yra dažniausias kepenų kraujotakos sutrikimas. Negana to, manoma, kad VVT dažnis populiacijose yra didesnis, nei manyta anksčiau [17]. Iki šiol nėra iki galo aiški ligos patogenezė, vis daugiau tyrimų įrodo, kad vartų venos

trombui susiformuoti turi įtakos kelių etiologinių veiksnių sąveika, ir nors 60–70 % vartų venos trombozės atvejų randama viena ar kelios prokoaguliacinės būklės, net 30–40 % atvejų yra susiję su vietiniais veiksniais, o vienas iš jų yra pankreatitas [18–22]. LP, kaip atskiras etiologinis veiksnys, vartų venos trombozės išsivystymą lemia dažniau nei ŪP [23]. Atliktų tyrimų duomenimis, trombozė nustatoma esant vėlesnėms lėtinio pankreatito stadijoms, kai kasos (dažniausiai uodegos) pseudocista mechanškai spaudžia vartų veninės sistemos kraujagysles, trikdo kraujo tėkmę, sukelia stazę, o galiausiai formuojasi trombas [24]. Kita galima vartų venos trombozės priežastis sergant lėtiniu pankreatitu – tai būklės paūmėjimas, kai ūminis uždegimo atsakas lemia prokoaguliacinės būklės aktyvumą ar proteolizinių fermentų sukeltą kraujagyslės endotelio pažeidimą. Nors ŪP skiriamas kaip vietinis vartų venos trombozės etiologinis veiksnys, daugumos



2 pav. Biocheminių kraujo rodiklių įtaka vartų venos vidutiniam kraujotakos greičiui (Vmean)
Fig. 2. Correlation between biochemical markers and Vmean of portal vein

retrospektyviųjų ar perspektyviųjų tyrimų duomenys rodo, kad tik sunkus ŪP (ypač esant kasos audinio nekrozei) reikšmingai susijęs su vartų venos trombozės vystymusi [25–27]. Numanoma trombozės patogenezė esant ŪP yra labai plati. Įtakos gali turėti tiesioginis uždegimo procesas, kraujagyslės sienelės vidinio dangalo (intimos) pažeidimas, proteolizinių fermentų poveikis kraujagyslių sienelėms, dėl kurio jos silpnėja ir formuojasi stazė [28–30]. Tai leidžia daryti prielaidą, kad ir lengvas kasos uždegimas gali turėti įtakos kraujagyslių sienelėms ar kraujo stazei jose.

Skirtingai nei daugelyje vartų venos trombozės vertinusių tyrimų, šio tyrimo tikslas buvo ne įvertinti rizikos veiksnius jau įvykus trombozei, tačiau nustatyti minimalius kraujotakos pokyčius, kurie galėtų lemti vėlesnį trombozės vystymąsi. Deja, visi iki šiol atlikti moksliniai tyrimai vertino ne kraujotakos greičių parametrus esant lengvam ŪP ir LP, o tik kraujagyslių praeinamumą ar trombo susiformavimą. Negana to, medicinos literatūroje nėra duomenų ir apie sąsają tarp biocheminių rodiklių ir vartų venos kraujotakos parametrų sergant ŪP ar LP. Vertinta tik galima jų įtaka susidarant vartų venos trombai. Deja, šio

mokslinio tyrimo metu jokių statistiškai reikšmingų pokyčių vartų venos kraujotakoje esant lengvam ŪP nepastebėta. Kraujotakos greitis statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo sveikų tiriamųjų. Vis dėlto literatūroje yra aprašyta ūmios, dažniausiai praeinančios, vartų venos trombozės atveju, susijusių su nedideliu laipsnio kasos uždegimu, tačiau nevertinta koreliacija su uždegimo rodiklių koncentracija bei visus kartus daryta prielaida, kad trombozės patogenezėi didžiausią įtaką turi pakitusi fibrinolizės ir koaguliacijos pusiausvyrą [31, 32]. Jungtinėse Amerikos Valstijose buvo atliktas perspektyvusis tyrimas, kuriame 8189 pacientų, sergančių įvairaus laipsnio ŪP, vartų veninė sistema vertinta UG tyrimu kas antrą dieną tris savaites, paskui – kas savaitę du mėnesius. Net 23 % pacientų nustatytos laikinos vartų venos trombozės, tačiau iš jų 30 % pacientų diagnozuotas ūminis sunkus pankreatitas su skysčio sankaupa be nekrozės ir 55,7 % – nekrozinis pankreatitas. Kraujagyslinės komplikacijos buvo kur kas dažnesnės esant metabolinės nei biliarinės kilmės pankreatitui [27].

LP sergančių ir sveikų tiriamųjų kraujo tėkmės greitis vartų veninėje

sistemoje taip pat statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Aštuonerių metų trukmės 266 pacientų, sergančių LP, stebimojo tyrimo periodiškai atliekant UG tyrimą duomenimis, VVT dažnis buvo 5,6 %, o venos trombozė LP atveju sukėlė arba ŪP (tai yra lėtinės ligos paūmėjimas), arba kasos pseudocistos (91,4 % atveju) [24]. Kasos uždegimo paūmėjimą ar pseudocistų mechaninio spaudimo įtaką kaip pagrindinę trombozės priežastį esant LP iškėlė kiti autoriai [33].

Didesnis dėmesys atkreiptas į D-dimerų ir fibrinogeno koncentraciją kraujyje, nes tai yra tie krešėjimo sistemos rodikliai, kurie literatūroje aprašomi kaip turintys įtakos ar predikcinės vertės veninės sistemos trombozei. D-dimerų koncentracija buvo gerokai padidėjusi tiek ŪP (2482 ± 2147 g/l), tiek LP grupėse (899 ± 1503 g/l), palyginti su sveikais tiriamaisiais (norma < 250 g/l) ($p < 0,001$). D-dimerai turi prognozinės reikšmės trombozės išsivystymui [34, 35]. Koncentracija padidėja sergant kepenų ar onkologinėmis ligomis, po traumų ar vykstant uždegimo procesams (taigi ir kasos uždegimui) [36]. Neseniai atlikto tyrimo [37] duomenimis, didesnė nei 240 g/l D-dimerų koncentracija turi aukštą jautrumo ly-

gi (100 %) ir neigiamą prognozinę vertę atmetant vartų venos trombozę [37], o D-dimerų koncentracijos padidėjimas yra susijęs su veninės trombozės rizika [38]. Šio tyrimo metu abiejose pacientų grupėse nepastebėta vartų venos ar jos šakų trombozės, priesienių trombozės formavimosi ar kraujotakos sulėtėjimo, taip pat nerasta jokios statistiškai reikšmingos sąsajos tarp D-dimerų koncentracijos ir kraujotakos greičio vartų veninėje sistemoje. Esant uždegimui ar onkologinėms ligoms, fibrinogeno koncentracijos kraujyje padidėjimas taip pat yra vienas iš trombozės rizikos veiksnių [39, 40]. Nors rastas statistiškai reikšmin-

gas skirtumas tarp fibrinogeno koncentracijos ŪP ir LP sergančių bei sveikų tiriamųjų kraujyje ($p = 0,002$ ir $p < 0,001$), tačiau net esant ŪP šis padidėjimas nebuvo ryškus, palyginti su referentinėmis vertėmis ($6,1 \pm 2,1$ g/l, maksimali reikšmė buvo 13,8 g/l), ir, žinoma, tai neturėjo įtakos kraujotakos pokyčiams vartų veninėje sistemoje.

IŠVADOS

Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp tiriamųjų grupių lyginant vartų veninės sistemos kraujotakos parametrus

nenustatyta. Atlikus ultragarsinį tyrimą spalviniu *Doppler* režimu, nepastebėta kraujo stazės, kraujagyslės spindį užkemšančių ar priesienių trombozės, fluktuacinės srovės kraujagyslės spindyje. Nerasta jokio reikšmingo ryšio tarp kraujotakos greičių parametrų ir BKT, krešėjimo ar biocheminio kraujo tyrimo rodiklių bendrai ar atskirose tiriamųjų grupėse ($p > 0,05$). Ūminis lengvas pankreatitas ir lėtinis pankreatitas ne paūmėjimo metu neturi įtakos vartų venos kraujotakos pokyčiams. ♦

Gauta: 2018 10 03
Priimta spaudai: 2018 12 28

Summary

CORRELATION BETWEEN BIOCHEMICAL BLOOD PARAMETERS AND PORTAL VENOUS VELOCITIES IN CASE OF PANCREATITIS

Artautas Mickevičius, Jonas Valantinas

Background. Our aim was to assess the relation between biochemical blood parameters in case of mild acute pancreatitis and chronic pancreatitis and portal venous velocities.

Material and methods. This study was arranged in 2015–2018 in Vilnius University hospital “Santaros klinika” under the permission of Lithuanian Bioethics Committee No 158200-15-774-291. In all, 71 participants were divided into three groups: 29 patients with mild acute pancreatitis, 26 patients diagnosed with chronic pan-

creatitis, 16 healthy volunteers. Starving morning venous blood was taken for complete blood count, coagulation parameters and biochemical markers (C-reactive protein, lipase, amylase). Abdominal color Doppler ultrasound was performed the same day, evaluating diameter of portal veins and main velocities. Statistical analysis was made using SPSS 20.0

Results. Study groups were homogeneous based on age, height and weight. No significant difference was found between groups comparing APTT, SPA and INR – all results were within normal limits in all

groups. Concentration of D-dimer and fibrinogen were exceeding normal limits in acute and chronic pancreatitis groups (2482 ± 2416.9 g/L and 6.1 ± 2.1 g/L; 899.4 ± 1503.5 g/L and 4.6 ± 1.4 g/L respectively), and differed significantly compared to healthy control ($p < 0.005$). CRB concentration differed between groups significantly ($p < 0.001$). No significant influence was found on portal venous velocities by complete blood count, coagulation parameters or biochemical markers ($p > 0.05$). Biochemical markers did not have influence on venous velocities between study groups as well.

Conclusions. Biochemical blood parameters have no influence on portal venous velocities in case of mild acute pancreatitis or chronic pancreatitis.

Keywords: portal venous velocities, biochemical blood parameters, pancreatitis.

LITERATŪRA

- Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2018; 154(4): 1096–101.
- Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, Dellon ES, Eluri S, Gangarosa LM, et al. Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States. *Gastroenterology* 2015; 149(7): 1731–41.e3.
- Staudacher JJ, Yazici C, Carroll T, Bauer J, Pang J, Krett N, et al. Activin in acute pancreatitis: Potential risk-stratifying marker and novel therapeutic target. *Sci Rep* 2017; 7(1): 12786.
- Ikeura T, Horibe M, Sanui M, Sasaki M, Kuwagata Y, Nishi K, et al. Validation of the efficacy of the prognostic factor score in the Japanese severity criteria for severe acute pancreatitis: A large multicenter study. *United Eur Gastroenterol J* 2017; 5(3): 389–97.
- Youn GJ, Chung WC, Lee JM, Paik CN, Oh JH, Jung SH. The etiologic evaluation of acute pancreatitis in a general hospital of Seoul-Gyeonggi province in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2017; 70(4): 190–7.
- Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, Esposito I, Lerch MM, Gress T, et al. Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Primer* 2017; 3: 17060.
- Coté GA, Yadav D, Slivka A, Hawes RH, Anderson MA, Burton FR, et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(3): 266–73.
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Goosens HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis–2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62(1): 102–11.
- van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, Fockens P, van Goor H, Bruno MJ, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut* 2017; 66(11): 2024–32.
- Niemann T, Madsen LG, Larsen S, Thorsgaard N. Opioid treatment of painful chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000; 27(3): 235–40.
- Winstead NS, Wilcox CM. Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis – a review. *Pancreatol* 2009; 9(4): 344–50.
- Machicado JD, Chari ST, Timmons L, Tang G, Yadav D. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2018; 18(1): 39–45.
- Rattner DW, Warshaw AL. Venous, biliary, and duodenal obstruction in chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1990; 37(3): 301–6.
- Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol* 2000; 32(5): 865–71.
- Aggarwal HK, Jain D, Rao A. Venous thrombosis complicating acute pancreatitis. *JK Science* 2016; 18(2): 120–3.
- Rebours V, Boudaoud L, Vullierme M-P, Vidaud D, Condat B, Hentic O, et al. Extrahepatic portal venous system thrombosis in recurrent acute and chronic alcoholic pancreatitis is caused by local inflammation and not thrombophilia. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(10): 1579–85.

17. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [žiūrėta 2018 m. rugsėjo 15 d.]. Prieiga per internetą: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
18. Chawla YK, Bodh V. Portal vein thrombosis. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5(1): 22–40.
19. Condat B, Pessione F, Helene Denninger M, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatol Baltim Md* 2000; 32(3): 466–70.
20. Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, van Der Meer FJ, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood* 2000; 96(7): 2364–8.
21. Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, Battaglioli T, Reati R, Fabris F, et al. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatol Baltim Md* 2005; 41(3): 603–8.
22. Denninger MH, Chaït Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatol Baltim Md* 2000; 31(3): 587–91.
23. Lutz H, Buscarini E, World Health Organization, eds. Manual of diagnostic ultrasound. Vol. 1. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011.
24. Bernades P, Baetz A, Lévy P, Belghiti J, Menu Y, Fékété F. Splenic and portal venous obstruction in chronic pancreatitis. A prospective longitudinal study of a medical-surgical series of 266 patients. *Dig Dis Sci* 1992; 37(3): 340–6.
25. Gonzalez HJ, Sahay SJ, Samadi B, Davidson BR, Rahman SH. Splanchnic vein thrombosis in severe acute pancreatitis: a 2-year, single-institution experience. *HPB (Oxford)* 2011; 13(12): 860–4.
26. Zhou J, Ke L, Tong Z, Li G, Li W, Li N, et al. Risk factors and outcome of splanchnic venous thrombosis in patients with necrotizing acute pancreatitis. *Thromb Res* 2015; 135(1): 68–72.
27. Dörffel T, Wruck T, Rückert RI, Romaniuk P, Dörffel Q, Wermke W. Vascular complications in acute pancreatitis assessed by color duplex ultrasonography. *Pancreas* 2000; 21(2): 126–33.
28. Mallick IH, Winslet MC. Vascular complications of pancreatitis. *JOP J Pancreas* 2004; 5(5): 328–37.
29. Mendelson RM, Anderson J, Marshall M, Ramsay D. Vascular complications of pancreatitis. *ANZ J Surg* 2005; 75(12): 1073–9.
30. Lucendo Villarín AJ, Carrión Alonso G, Martín Chavarri S, Allona Kraue M, Prado Rodríguez JR. [Acute pancreatitis and protein C deficiency as a cause of mesenteric venous thrombosis]. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98(7): 553–4.
31. Lin HY-H, Lin Z-Y, Shih PM-C, Chuang W-L. Acute pancreatitis complicated with transient portal venous thrombosis in one patient with hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Kaohsiung J Med Sci* 2007; 23(5): 254–8.
32. Cheung DY, Kim JK, Jo DH, Oh HJ, Kim TH, Lee SY, et al. [A case of portal vein thrombosis associated with acute pancreatitis and cholangitis]. *Korean J Gastroenterol Taehan Sohwagi Hakhoe Chi* 2005; 46(1): 60–5.
33. Agarwal AK, Kumar KR, Agarwal S, Singh S. Significance of splenic vein thrombosis in chronic pancreatitis. *Am J Surg* 2008; 196(2): 149–54.
34. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009; 113(13): 2878–87.
35. Deng M-H, Liu B, Fang H-P, Pan W-D, Tang Z-F, Deng P, et al. Predictive value of D-dimer for portal vein thrombosis after portal hypertension surgery in hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2007; 13(48): 6588–92.
36. Kabrhel C, Mark Courtney D, Camargo CA Jr, Plewa MC, Nordenholz KE, Moore CL, et al. Factors associated with positive D-dimer results in patients evaluated for pulmonary embolism: factors associated with positive D-dimers. *Acad Emerg Med* 2010; 17(6): 589–97.
37. Zhang D-L, Hao J-Y, Yang N. Value of D-dimer and protein S for diagnosis of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Int Med Res* 2013; 41(3): 664–72.
38. van Hylckama Vlieg A, Baglin CA, Luddington R, MacDonald S, Rosendaal FR, Baglin TP. The risk of a first and a recurrent venous thrombosis associated with an elevated D-dimer level and an elevated thrombin potential: results of the THE-VTE study. *J Thromb Haemost* 2015; 13(9): 1642–52.
39. Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol* 2012; 34(1): 43–62.
40. Repetto O, De Re V. Coagulation and fibrinolysis in gastric cancer: coagulation and fibrinolysis in gastric cancer. *Ann NY Acad Sci* 2017; 1404(1): 27–48.