

RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE

HARALDS PLAUDIS

**AGRĪNAS PERORĀLAS  
BAROŠANAS PIELIETOJUMS  
SMAGA AKŪTA PANKREATĪTA  
SLIMNIEKIEM**

**(Promocijas darba kopsavilkums)**

Darbs veikts ar „Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” atbalstu



Zinātniskais vadītājs

Dr. med. asoc. prof.

**Guntars Pupelis**

**Rīga, 2010**

PRK - 3763

139371

**RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE**

**HARALDS PLAUDIS**

**AGRĪNAS PERORĀLAS  
BAROŠANAS PIELIETOJUMS  
SMAGA AKŪTA PANKREATĪTA  
SLIMNIEKIEM**

**(Promocijas darba kopsavilkums)**

Darbs veikts ar „Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” atbalstu



Zinātniskais vadītājs

Dr. med. asoc. prof.

**Guntars Pupelis**

**Rīga, 2010**

0221002518

Promocijas darba vadītājs: Dr. med. asoc. prof. Guntars Pupelis

Promocijas darbs izstrādāts SIA RAKUS „Gaiļezers” Ķirurģijas klīnikā

Recenzenti: Dr. habil. med. prof. Romans Lācis

Dr. med. asoc. prof. Andrejs Pavārs

Dr. habil. med. prof. Māris Mihelsons

Disertācijas aizstāvēšana notiks 2010. gada 29. jūnijā plkst. 15.00 Rīgas Stradiņa universitātes Ķirurģijas promocijas padomes sēdē Hipokrāta auditorijā, Rīgā, Dzirciema ielā 16.

Ar promocijas darbu var iepazīties Rīgas Stradiņa universitātes bibliotēkā, Latvijas Akadēmiskajā bibliotēkā un Nacionālajā bibliotēkā



Ķirurģijas promocijas padomes sekretārs:

Dr. habil. med. prof. Andrejs Skāģers

A handwritten signature in black ink, appearing to read "A. Skāģers".

## SATURA RĀDĪTĀJS

### TĒMA

### LAPPASPUSE

<b>Saīsinājumi un paskaidrojumi</b>	5 lpp.
<b>1. IEVADS</b>	6 lpp.
1.1. Zinātniskā darba aktualitāte	6 lpp.
1.2. Zinātniskā darba novitāte	8 lpp.
1.3. Zinātniskā darba mērķis	8 lpp.
1.4. Zinātniskā darba uzdevumi	8 lpp.
1.5. Aizstāvēšanai izvirzītās idejas	9 lpp.
1.6. Pētījuma praktiskais pielietojums	9 lpp.
<b>2. LITERATŪRAS APSKATS</b>	10 lpp.
2.1. SAP definīcija	10 lpp.
2.2. SAP epidemioloģija	10 lpp.
2.3. Patofizioloģija	11 lpp.
2.4. Iekaisuma reakcija un fāzes	11 lpp.
2.5. Zarnu barjeras nozīme (mikroflora)	12 lpp.
2.6. Enterālās barošanas nodrošinājums	13 lpp.
2.6.1. Sinbiotiki	15 lpp.
2.6.2. Šķiedrvielas	15 lpp.
2.6.3. Laktobaktērijas	16 lpp.
<b>3. IEKĻAUSĀNAS KRITĒRIJI</b>	16 lpp.
<b>4. IZSLĒGŠANAS KRITĒRIJI</b>	17 lpp.
<b>5. ĀRSTĒŠANAS PROTOKOLS</b>	17 lpp.
5.1. Uzņemšanas nodaļā jāizvērtē	17 lpp.
5.2. Reanimācijas un intensīvās terapijas nodaļā	18 lpp.
5.3. Ārstēšana vispārējās ķirurģijas nodaļā	19 lpp.
<b>6. MATERIĀLI UN METODES</b>	19 lpp.
1. att. IAS mērīšanas sistēma un tehnika	21 lpp.
2. att. Maisījuma iepakojums un pagatavošana	24 lpp.
<b>7. REZULTĀTI</b>	26 lpp.
<b>7.1. Pacientu grupu raksturojums un etioloģija</b>	26 lpp.
Tabula 1. Grupu raksturojums un demogrāfiskie rādītāji	26 lpp.
Tabula 2. SAP etioloģiskie faktori grupās	26 lpp.
<b>7.2. Slimības smaguma pakāpe un komplikācijas</b>	27 lpp.
Tabula 3. Slimības gaitas norise	27 lpp.
Tabula 4. Orgānu disfunkcijas sindroma dinamika un iznākumi	28 lpp.
Tabula 5. Orgānu disfunkcijas un plaušu komplikāciju incidence pētāmajās grupās	29 lpp.
3.att.Iekaisuma reakcijas dinamika sinbiotiku/prebiotiku grupās	30 lpp.
4.att.Lipāzes aktivitāte grupās	31 lpp.
<b>7.3. Enterālās barošanas nodrošinājums</b>	31 lpp.
Tabula 6. Enterālās barošanas nodrošinājums un kalorāža	32 lpp.
5.att. Sinbiotiku/prebiotiku barošanas tolerances salīdzinājums	33 lpp.
<b>7.4. Operatīvā aktivitāte un infekciozo komplikāciju skaits</b>	33 lpp.

Tabula 7. Operatīvā aktivitāte un infekciozo komplikāciju skaits	34 lpp.
<b>7.5. Gala iznākumi un letalitāte</b>	34 lpp.
Tabula 8. Gala iznākumi un letalitāte	35 lpp.
<b>8. DISKUSIJA</b>	35 lpp.
8.1. Pacientu grupu raksturojums un etioloģija	35 lpp.
8.2. Slimības smaguma pakāpe un komplikācijas	36 lpp.
8.3. Terapija	39 lpp.
8.4. Enterālās barošanas nodrošinājums	40 lpp.
8.5. Operatīvā aktivitāte un infekciozo komplikāciju skaits	44 lpp.
8.6. Gala iznākumi un letalitāte	45 lpp.
<b>9. SECINĀJUMI</b>	46 lpp.
<b>10. AUTORA PRAKTISKAIS IEGULDĪJUMS</b>	47 lpp.
<b>11. PUBLIKĀCIJAS PAR PĒTĪJUMA TĒMU</b>	48 lpp.
<b>12. KONFERENČU TĒZES PAR PĒTĪJUMA TĒMU</b>	49 lpp.
<b>13. UZSTĀŠANĀS KONGRESOS UN KONFERENCĒS</b>	50 lpp.
<b>14. SVARĪGĀKĀ IZMANTOTĀ LITERATŪRA</b>	51 lpp.

## SAĪSINĀJUMI UN PASKAIDROJUMI

AP – akūts pankreatīts

SAP – Smags akūts pankreatīts

SIRS – sistēmisks iekaisuma reakcijas sindroms

MODS – multiorgānu disfunkcijas sindroms

Probiotiki – galvenokārt pienskābās baktērijas un bifidobaktērijas, kas kolonizējas cilvēka zarnu traktā

Prebiotiki – nesagremojamas barības sastāvdaļas, šķiedrvielas (fruktooligosaharīdi)

Sinbiotiki – prebiotiku un probiotiku maisījums

CVVH – nepārtraukta veno-venoza hemofiltrācija

APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation scoring

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment

CRP – C-reaktīvais proteīns (iekaisuma marķieris)

IAS – intraabdominālais spiediens

IAH – intraabdomināla hipertensija

IACS – intraabdomināls kompartment sindroms

SD – Standarta deviācija

EB – enterāla barošana

RITN – reanimācijas un intensīvās terapijas nodaļa

ARDS – akūts respiratora distresa sindroms

MALT – mucosa associated lymphoid tissue (ar gļotādu saistīta zarnu limfoīdā sistēma)

GALT – gut associated lymphoid tissue (ar zarnu saistīta limfoīdā sistēma)

## 1. IEVADS

### 1.1. ZINĀTNISKĀ DARBA AKTUALITĀTE

Smags akūts pankreatīts joprojām ir ļoti aktuāla neatliekamās medicīniskās aprūpes problēma, kuras risināšanā iesaistīti ķirurgi, intensīvās terapijas, gastroenteroloģijas speciālisti u.c. specialitāšu pārstāvji. Veiksmīgas ārstēšanas gala iznākuma būtisks nosacījums ir savlaicīga smago slimības formu diagnostika, kas dod iespēju ievērojami samazināt komplikāciju attīstības risku, nekrožu inficēšanās biežumu un tādējādi saīsināt ārstēšanās ilgumu RITN un kopējo hospitalizācijas laiku. Šie faktori savukārt būtiski ietekmē kopējās ārstēšanas izmaksas un pacienta vēlākā dzīves perioda kvalitāti.

Modernu diagnostikas metožu pielietošana un precīza protokola terapija RITN šo pacientu aprūpes shēmā ir būtiski samazinājusi komplikāciju skaitu un letalitāti, tomēr rezultāti vēl nav apmierinoši. Kopējā letalitāte smaga akūta nekrotiska pankreatīta (SAP) grupā svārstās no 30 – 50%, inficētu nekrožu gadījumos daži autori norāda pat 70% letalitāti. Savlaicīgai inficēto formu diagnostikai un terapijai ir būtiska loma, taču vissvarīgākais faktors ir nepieļaut nekrožu inficēšanos. Daudzi multicentriski klīniski pētījumi (Isenmann et al, Dellinger et al u.c.) ir apliecinājuši antibakteriālas terapijas nozīmi gan infekcijas profilaksē, gan arī inficētu nekrožu ārstēšanā, taču statistiskie dati nepierāda būtisku inficēšanās riska un kopējās letalitātes samazinājumu ar antibiotiķiem ārstēto pacientu grupā. Tas uzstāda būtiskus jautājumus par jaunu, efektīvāku metožu meklējumiem un to pielietojumu, lai samazinātu kopējo inficēšanās risku un līdz ar to arī letalitāti.

Pēdējo gadu pasaules publikācijas arvien vairāk aktualizē jautājumu par kuņģa-zarnu trakta nozīmi sistēmiskas iekaisuma reakcijas (SIRS) patoģenēzē. Kuņģa-zarnu traktā lokalizējas 70-80% no organisma imūnkompetentajām šūnām, kas liecina par kuņģa-zarnu trakta vadošo lomu sistēmiskās iekaisuma reakcijas koordinēšanā. Virkne autoru kuņģa-zarnu traktu uzskata par iekaisuma reakcijas smadzenēm („brain that drives immune response”), tādējādi uzsverot tā lomu fizioloģiskās organisma atbildes reakcijas nodrošināšanā. Zarnu trakts ir mājvieta miljoniem dažādu baktēriju, kurām ir loma gan barības vielu šķelšanā, gan arī ārkārtīgi būtiska loma zarnu trakta barjeras

funkcijas un līdz ar to arī iekaisuma reakcijas modelēšanā. Neskaitāmi pētījumi ir pierādījuši disbakteriozes lomu čūlaina kolīta, Krona slimības, reimatoīda artrīta u.c. autoimūnu sistēmisku slimību gadījumos. Nozīmīga loma šo slimību terapijas shēmās ir atvēlēta zarnu trakta barjeras funkcijas stiprināšanai.

Iekaisuma reakcija (akūts iekaisums un hroniski noritošs iekaisums) un organisma atbilde uz to ir viens no aktuālākajiem publikāciju tematiem šobrīd pasaulē. Neviena akūta un hroniska patoloģija nenorīt bez iekaisuma reakcijas. Iekaisuma reakcija rodas kā atbilde uz aseptisku (piemēram, reimatoīds poliartrīts, akūts pankreatīts) vai arī septisku cēloni (piemēram, abscess). Fizioloģiskā atbildes reakcija ir praktiski identiska kā vienā tā arī otrā gadījumā. Rodas jautājums par šīs fizioloģiskās organisma atbildes reakcijas modelēšanas iespējām, lai nepieļautu pārāk „glēvu”, vai arī pārāk izteiktu iekaisuma reakciju.

Viens no aktuāliem izpētes virzieniem šobrīd ir dažādu imūnmodulējošu substanču pievade pacientu kuņģa-zarnu traktam, ar mērķi stiprināt zarnu barjerfunkciju. Šo principu sauc par imūnbarošānu (no angļu termina “immunonutrition”). Sākotnēji standarta enterālās barošanas formulām tika pievienotas dažādas aminoskābes, polinepiesātinātas taukskābes. Šobrīd pētījumi ir gājuši vienu soli tālāk un kuņģa-zarnu traktā tiek pievadītas šķiedrvielas (prebiotīki), baktērijas (probiotīki) vai šo abu substanču maisījums (sinbiotīki). Ir dati, kas liecina par prebiotīku, probiotīku un sinbiotīku spēju stiprinot zarnu barjerfunkciju pozitīvi modulēt sistēmisku iekaisuma reakciju un mazināt komplikāciju skaitu. Pašreiz pasaulē norit virkne klīnisku pētījumu par sinbiotīku pielietojuma efektivitāti plaušu un sistēmisku slimību gadījumos, kā arī ķirurģiskas sepse ārstēšanā. Tomēr šobrīd vēl nav pieejami multicentrisku dubultaklu klīnisku pētījumu dati, kas liecinātu par sinbiotīku terapijas efektivitāti.

Promocijas darba tēma iekļaujas šobrīd aktuālāko starptautisko pētījumu kopējā virzienā. Darba aktualitāti īpaši nosaka dubultakla randomizēta pētījuma protokols sinbiotīku terapijas klīniskās efektivitātes izpētei smaga akūta pankreatīta pacientu grupā, kas līdz šim nav veikts ne Latvijā ne arī ārpus mūsu valsts. Līdz ar to darba rezultātiem ir prognozējama starptautiska atpazīstamība un nozīme virziena izpētē.



## 1.2. ZINĀTNISKĀ DARBA NOVITĀTE

1. pirmo reizi Latvijā akūtas ķirurģiskas patoloģijas gadījumā tiks pielietota enterālās barošanas formu papildināšana ar prebiotikiem un sinbiotikiem;
2. pirmo reizi Latvijā un arī pasaulē akūtas ķirurģiskas patoloģijas gadījumā sinbiotiku/prebiotiku piedevas tiks pievadītas perorālā ceļā, nevis pielietojot zondes barošanu;
3. pirmo reizi Latvijā tiek organizēts dubultakls randomizēts pētījums, lai izvērtētu sinbiotiku/prebiotiku nozīmi SAP terapijas shēmā;
4. pirmo reizi Latvijā un arī pasaulē sinbiotiku/prebiotiku piedevas tiks pievienotas mazu tilpumu un mazas kalorāžas enterālās barošanas shēmai;
5. sinbiotiku/prebiotiku piedevas tiks pievadītas pielietojot agrīnas perorālas barošanas principu, kas ļaus agrīni slimības gaitā izvērtēt terapijas efektivitāti;

## 1.3. ZINĀTNISKĀ DARBA MĒRĶIS

Salīdzināt standarta enterālās barošanas formulu, standarta enterālās barošanas formulu + šķiedrvielu un standarta enterālās barošanas formulu + Synbiotic 2000 FORTE efektivitāti iekaisuma reakcijas mazināšanā, orgānu funkciju atjaunošanā, zaru trakta barjeras un tranzīta uzlabošanā, kā arī izvērtēt septisko komplikāciju attīstības biežumu grupās.

## 1.4. ZINĀTNISKĀ DARBA UZDEVUMI

1. Iekļaut pētījumā katrā grupā aptuveni 30 smaga akūta pankreatīta pacientus, lai nodrošinātu iegūstamo rezultātu statistisku ticamību;
2. Nodrošināt agrīnu enterālu barošanu zarnu tranzīta un barjeras atjaunošanai, pielietojot standarta enterālās barošanas formulas, standarta enterālās barošanas formulas + šķiedrvielas vai standarta enterālās barošanas formulas + Synbiotic 2000 FORTE atkarībā no randomizācijas rezultātiem;

3. Nodrošināt pilna apjoma konservatīvās terapijas kompleksu SAP slimniekiem RITN nodaļā un ķirurģijas nodaļā;
4. Veikt iegūto datu statistiku apstrādi un analīzi, lai noskaidrotu sinbiotiku/prebiotiku pielietošanas efektivitāti smaga akūta pankreatīta pacientiem.

### **1.5. AIZSTĀVĒŠANAI IZVIRZĪTĀS IDEJAS**

1. Pierādīt sinbiotiku/prebiotiku pielietošanas iespējamību un drošumu pacientiem ar SAP;
2. Izvērtēt un pierādīt, ka sinbiotiku/prebiotiku piedevas būtiski samazina nekrožu inficēšanās biežumu un tādējādi samazina septisko komplikāciju skaitu;
3. Izvērtēt kopējo terapijas efektivitāti un tās sekas pacientiem ar SAP, pierādot sinbiotiku/prebiotiku piedevu terapijas priekšrocības pār tikai standarta enterālās barošanas formulu pielietojumu;
4. Apliecināt dubultaklu randomizētu pētījumu nozīmi klīnisko pētījumu kontekstā.

### **1.6. PĒTĪJUMA PRAKTISKAIS PIELIETOJUMS**

Pētījums apstiprināja, ka agrīna sinbiotiku/prebiotiku pievienošana perorālas barošanas shēmā SAP pacientiem ir iespējama un maisījumu tolerances rādītāji ir labi. Agrīna perorāla mazu tilpumu, mazas kalorāžas barošana ir efektīva un būtiski samazina septisku komplikāciju atbilstību. Sinbiotiku/prebiotiku piedevas būtiski uzlabo zarnu trakta barjeras funkciju un tādējādi samazina nekrožu inficēšanās pakāpi. Pielietojot šīs formulas ievērojami samazinās RITN ārstēšanās ilgums, kā arī kopējais ārstēšanās ilgums un letalitāte salīdzinot ar standarta enterālās barošanas formulām. Maza tilpuma enterāla barošana ir rekomendējama un iespējama pacientiem ar kuņģa-zarnu trakta disfunkciju kā arī ar intraabdominālu hipertensiju un būtiski ietekmē zarnu trakta funkcijas atjaunošanās ātrumu. Sinbiotiku/prebiotiku piedevas būtu rekomendējamas pacientiem ar SAP, ka arī būtu apsverama to pielietošana arī citu akūtu patoloģiju gadījumos (peritonīts, pneimonijas, sepse u.t.t.).

## 2. LITERATŪRAS APSKATS

### 2.1. SAP DEFINĪCIJA

Akūts pankreatīts ir patoloģisks stāvoklis aizkuņģa dziedzerī, kura pamatā ir mikrocirkulācijas traucējumu rezultātā izraisīts dziedzera acināro šūnu integritātes zudums ar šūnu membrānu bojājumu, intracelulāru lizosomālo un proteolītisko enzīmu aktivizēšanu. Viegļā gadījumā sākas šūnu apoptoze un limitēta šūnu nekroze, kas rada lokālu apkārtējo audu atbildes iekaisuma reakciju. Smagākā gadījumā nekrobiotiskais process skar lielāku dziedzera daļu un peripankreatisko zonu kā rezultātā attīstās smaga lokāla un sistēmiska iekaisuma atbildes reakcija, kurai progresējot var attīstīties agrīna orgānu sistēmu disfunkcija un nāve.

### 2.2. SAP EPIDEMIOLOĢIJA

Smaga akūta pankreatīta pacientu (SAP) ārstēšana vēl joprojām ir liels izaicinājums intensīvās terapijas speciālistiem un ķirurgiem. Pēdējo gadu pasaules pieredze liecina, ka saslimšanu skaitam nav tendences samazināties. Nemainīgas saglabājas galvenās pacientu riska grupas, pie kurām varētu minēt pacientus, kuri pastiprināti lieto alkoholu un pacientus ar savlaicīgi nesanētu žultsakmeņu slimību. Taču pēdējā laikā iezīmējas arī jaunas riska grupas, kurās ietilpst pacienti ar nopietnu dislipidēmiju un/vai metabolu sindromu. Neskatoties uz strauju moderno tehnoloģiju ienākšanu, jaunu ārstēšanas metožu ieviešanu un strauju intensīvās terapijas iespēju palielināšanos, letalitāte SAP pacientu grupā tomēr saglabājas augsta. Ņemot vērā statistikas datus, kas liecina, ka saslimšana pamatā skar gados jaunus un līdz ar to ekonomiski aktīvus cilvēkus, ļoti svarīga ir savlaicīga agrīna smago saslimšanas gadījumu diagnostika un kompleksa intensīva terapija, kas ievērojami samazinātu gan ārstēšanas izmaksas gan arī uzlabotu pacientu dzīves kvalitāti vēlīnā etapā.

Klīnikā „Gaižezers” kopš 1999. gada darbojas akūta un hroniska pankreatīta izpētes grupa. Gadu gaitā ir radīts smaga akūta pankreatīta diagnostikas un terapijas algoritms. Regulāri tiek veikta ārstēto slimnieku klīnisko datu uzskaitē un analīze, apkopotie rezultāti tiek publicēti starptautiski atzītos žurnālos. Vidēji katru gadu mūsu stacionārā

tiek ārstēti aptuveni 60 smaga akūta pankreatīta pacienti, kas ir ļāvis iegūt nenovērtējamu pieredzi un izvirzīt aktuālus jautājumus terapijas standarta uzlabošanā.

### 2.3. PATOFIZIOLOĢIJA

Sākotnēji audu bojājums skar tikai aizkuņģa dziedzera acinārās šūnas, bet jau pēc dažām sekundēm rodas strauja proinflaturo citokīnu izviede, pēc dažām minūtēm tas rezultējās koagulācijas un fibrinolīzes aktivitātes izmaiņās un visbeidzot pēc dažām stundām rodas nosakāmas iekaisuma aktīvās fāzes proteīnu izmaiņas. Iekaisums strauji izplatās uz pacienta zarnu traktu, kurā lokalizējas aptuveni 80% no organisma imūnsistēmu veidojošām šūnām, it īpaši resno zarnu. Imūnkompetento šūnu izviestie citokīni, audu sabrukšanas produkti, mediatori rada noteiktas lokālas un sistēmiskas atbildes reakcijas, kuru intensitātei ir būtiska loma slimības tālākā attīstībā.

### 2.4. IEKAISUMA REAKCIJA UN FĀZES

Saslimšanai ir zināma divfāziska klīniskā gaita: agrīnā fāze (pirmās divas saslimšanas nedēļas), kad smaga akūta pankreatīta gadījumos dominē sistēmiskais iekaisuma reakcijas sindroms (SIRS) kā arī agrīna multiorgānu nepietiekamība (MODS), un vēlīnā fāze (sākot ar trešo saslimšanas nedēļu), kad klīnisko gaitu, galvenokārt nekrotisku formu gadījumā, nosaka peripankreatiska infekcija un līdz ar to sepse. Izteiktā iekaisuma reakcija jau agrīni ietekmē plaušu funkciju, kam seko nieru funkcijas traucējumi un koagulācijas traucējumi. Infekcijas pievienošanās slimības otrajā fāzē nekrotisku formu gadījumā ar progresējošu sepsi un vēlīna MODS attīstību, ir galvenais paaugstinātas letalitātes iemesls. Nekrotisko pankreatītu gadījumā letalitāte vēlīno infekciozo komplikāciju grupā joprojām saglabājas augsta sasniedzot pat 70%. Liela nozīme agrīno un vēlīno komplikāciju profilaksē ir savlaicīgai, adekvātai intensīvai terapijai, kas balstīta uz orgānu atbalsta terapiju (organ support) un sepses profilaksi. Kompleksi pielietojot intensīvās terapijas principus un agrīnu enterālu barošanu ir iespējams modulēt imūnās sistēmas atbildes reakciju un tādējādi mazināt sepses un sistēmisko komplikāciju attīstību.

## 2.5. ZARNU BARJERAS NOZĪME (MIKROFLORA)

Plaši zināmas tādas zarnu trakta funkcijas kā barības vielu gremošana, sagremoto barības vielu sasaiste ar transporta olbaltumvielām un novadīšana asins straumē, detoksikācijas funkcija. Zarnu trakts ir mājvieta specifiskai mikroflorai, kurai arī ir būtiska loma gremošanas procesos un lokālās imunitātes nodrošinājumam zarnu traktā. Mikroflora katram individuam ir unikāla un tā dzīves laikā mainās, to iespaido dažādi vides faktori, ēšanas tradīcijas un slimības. Zarnu trakta mikroflorai ir zināmas sekojošas ļoti svarīgas funkcijas:

1. veido barības vielas gļotādai: acetāts, butirāti, propionāti, piruvāts, laktāts, aminoskābes (arginīns, cisteīns, glutamīns);
2. veido, izdala dažādus mikronutrientus: histamīns, piperidīns, tiramīns, kadaverīns, putrescīns un citus;
3. regulē potenciāli patogēno mikroorganismu koncentrāciju, novēršot to pārprodukciju;
4. zarnu imūnsistēmas stimulēšana, it īpaši GALT (gut associated lymphoid tissue) sistēmas caur endogēnā NO produkciju;
5. toksīnu eliminācija no zarnu trakta;
6. iespaido gremošanas trakta motilitāti, regulē zarnu perfūziju, gļotu sagremošana u.c.

Zarnu traktu aizsargājošā flora ir pakļauta dažādu faktoru iedarbībai – stress, rietumu diēta, kurā ir ārkārtīgi maz šķiedrvielu un polinepiesātināto taukskābju. Šie faktori var radīt nozīmīgu disbiozi, kas ir par iemeslu dažādu gastrointestinālu sūdzību attīstībai un var nopietni ietekmēt zarnu trakta barjeras funkciju. Šādas situācijas ir aprakstītas astronautiem, kuri ilgstoši ieturējuši diētu ar zemu šķiedrvielu saturu, taču mūsdienās šādu uz zemes dzīvojošu astronautu kļūst aizvien vairāk un vairāk.

Taču, runājot iekaisuma reakcijas kontekstā, būtiskākās un svarīgākās kuņģa-zarnu trakta funkcijas ir imūnfunkcija un īpaši barjeras funkcija. Zarnu traktā imūnfunkciju nodrošina imūnkompetentās šūnas, kuras ir apkopotas divās lielās un nozīmīgās sistēmās MALT (mucosa associated lymphoid tissue, gļotādā lokalizētās imūnkompetentās šūnas) un GALT (gut associated lymphoid tissue, Peira plātnītes, apzarņa limfmezgli u.c.). Aptuveni 50% no nepieciešamām barības vielām tievās zarnas saņem intralumināli,

turpretim resnā zarna > 80% barības vielas saņem no lumena, zarnu trakta pilnvērtīgas fizioloģijas nodrošināšanai nepietiek ar barības vielām, kuras tas saņem no asins straumes. Šo svarīgo funkciju veic baktērijas. Intensīvās terapijas pacientiem, kuri nesaņem enterālu barošanu, nozīmīgā gļotādas atrofija rodas jau pirmajās stundās pat gadījumos, kad tiek nodrošināta totāla parenterāla barošana. Intestinālas badošanās sekas ir limfoīdo folikulu atrofija, gļotādas nepilnvērtīga reģenerācija, nepilnvērtīga gļotādu IgA sintēze kam seko patogēnās mikrofloras savairošanās. Papildus zarnu trakta barjeras funkciju negatīvi ietekmē dažādi medikamenti, no kuriem jāmin nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi, un kritiski stāvokļi ar audu hipoperfūziju. Tā rezultātā rodas zarnu trakta gļotādas atrofija, ar sekojošu zarnu barjeras funkcijas vājināšanos. Šiem pacientiem strauji palielinās nozokomiālās infekcijas attīstības risks.

Zarnu trakta barjeras funkcijas novērtēšana ir būtisks aspekts, kas ļauj netieši spriest par slimnieka imūnsistēmas stāvokli, prognozēt slimības norisi un izvērtēt ārstēšanas efektivitāti. Barjeras funkciju var novērtēt netieši, sekojot un uzskaitot infekciozās komplikācijas, un tieši, veicot taisnās zarnas gļotādas biopsijas un izvērtējot gļotādas atrofijas pakāpi, kā arī ar speciālu testu palīdzību. Par plaši atzītu testu objektīvai zarnu barjeras funkcijas izvērtēšanai šobrīd uzskata laktulozes/mannitola testu. Diemžēl šis tests ir pielietojams pamatā tikai ambulatorā etapā, jo kritiski slimiem pacientiem ar traucētu zarnu tranzītu un metabolu disfunkciju cukura slodze ir nevēlama un daudzās situācijās pat bīstama.

## 2.6. ENTERĀLĀS BAROŠANAS NODROŠINĀJUMS

Vēsturiski liela daļa autoru iestājās pret enterālās barošanas pielietošanu smaga akūta pankreatīta pacientu ārstēšanā, pamatojot šo viedokli ar tēzi par enterālās barošanas aizkuņģa dziedzeru stimulējošo efektu. Tika pausts uzskats, ka tādejādi var veicināt aizkuņģa dziedzeru fermentu izviedi, kas var pastiprināt dziedzeru pašsagremošanās procesus un aktivizēt iekaisuma reakciju. Šobrīd vairs nepastāv plašas diskusijas par to vai agrīni lietot parenterālu barošanu vai agrīnu enterālu barošanu, neskaitāmi klīniski pētījumi ir pierādījuši enterālās barošanas priekšrocības salīdzinot to ar parenterālu barošanu. Enterālā barošana ir visfizioloģiskākais un efektīvākais veids

barošanas nodrošinājumam intensīvās terapijas pacientiem. Agrīna enterāla barošana ir lētāka, fizioloģiskāka un vienkāršāk veicama nekā parenterāla barošana, tā uzlabo zarnu perfūziju, normalizē floru, sekmē anastomožu dzīšanu. Agrīna enterāla barošana ir visracionālākais veids kā nodrošināt barības vielu pievadi akūta pankreatīta pacientiem un slimniekiem pēc plašām kuņģa zarnu trakta operācijām. Par nopietnu kontrargumentu agrīnas enterālās barošanas uzsākšanai tiek minēta kuņģa-zarnu trakta disfunkcija MODS ietvaros un līdz ar to ar enterālās barošanas uzsākšanu saistīto komplikāciju riska pieaugums. Turpretim citi autori uzskata, ka enterālā barošana uzlabo kuņģa-zarnu trakta barjeras funkciju un mazina postoperatīva ileusa attīstības iespējas. Taču galvenā enterālās barošanas priekšrocība ir kuņģa-zarnu trakta funkciju integritātes saglabāšanas nozīme un līdz ar to akūtās iekaisuma reakcijas fāzes modulēšanas funkcija.

Būtiska nozīme ir veidam kā speciālās barošanas formulas tiek pievadītas kuņģa-zarnu traktā. Visminimālākais stimulējošais efekts uz aizkuņģa dziedzera ekzokrīno funkciju ir barības vielu pievadei tievo zarnu sākuma daļā ar zondes palīdzību. Taču, vadošā Lielbritānijas smaga akūta pankreatīta terapijas grupa ir publicējusi datus par intragastrālu barošanu šiem pacientiem, komplikāciju risks ir ārkārtīgi zems un šo barošanas veidu var uzskatīt par drošu. Pamatojoties uz šī pētījuma datiem mēs 2001 gadā uzsākām klīnisko pētījumu ar enterālās barošanas formulu pievadi perorāli, nelietojot zondi. Pacienti, kuri bija spējīgi dzert ūdeni, sāka uzņemt enterālās barošanas formulu perorāli, iegūtie rezultāti bija daudzsolīši un šobrīd agrīna perorāla barošanas formulu lietošana ir klīniska rutīna.

Dozēta specifisko barošanas maisījumu nogādāšana kuņģa-zarnu traktā ir visefektīvākais veids, kā modulēt imūnās sistēmas atbildes reakciju un paaugstināt organisma rezistences spējas, neļaut progresēt sistēmiskam iekaisuma reakcijas sindromam. Nesena sešu randomizētu klīnisko pētījumu meta analīze ir pierādījusi, ka enterālā barošana, salīdzinot ar parenterālo barošanu, samazina septisko komplikāciju skaitu, samazina ķirurģiskās iejaukšanās nepieciešamību un samazina hospitalizācijas ilgumu, taču nesamazina letalitāti un neinfekciozo komplikāciju attīstības iespējas.

Ņemot vērā pēdējo gadu pasaules publikācijas, aizvien plašāk tiek aktualizēts jautājums par enterālās barošanas formulu pievades ceļiem, maisījumu shēmām un to sastāvu, pievades ātrumu un līdz ar to arī kalorāžu. Šobrīd pastāvošās vadlīnijas uzskata, ka

enterālai barošanai būtu jānodrošina 25 kcal/kg/dienā, šo principu sauc par „goal feeding”. Klīniskā prakse pierāda, ka šāds barošanas vielu pievads ātrums it īpaši smaga akūta pankreatīta pacientiem praktiski nekad nav izpildāms. Virkne autoru un starptautisku publikāciju asi iestājas pret „goal feeding” principu, uzskatot, ka pārbarošana var radīt daudz smagākas sekas nekā dozēta mazu tilpumu enterāla barošana.

Aktuāls ir arī jautājums par īpašu imūnmodulējošu komponentu pievienošanu pacientu barošanas shēmās. Šo principu sauc par imūnbarošanu (immunonutrition). Par šādām īpašām komponentēm tiek uzskatītas dažādas aminoskābes (arginīns, glutamīns u.c.), ω-3 polinepiesātinātās taukskābes, šķiedrvielas un probiotiskas baktērijas. Speciālo piedevu pievienošana enterālās barošanas shēmā uzlabo zarnu trakta motoriku, stiprina zarnu trakta barjeras funkciju un agrīni modulē organisma imūnfunkciju un līdz ar to arī organisma atbildes reakciju uz iekaisumu, kas ir īpaši svarīga saslimšanas atgūšanās prognozē.

### ***2.6.1. Sinbiotiki***

Ņemot vērā pēdējā laika pasaules SAP ārstēšanas vadlīnijas, aktuāls kļūst jautājums par sinbiotiku pielietojumu šīs patoloģijas terapijas shēmā. Eksperimentāli pētījumi, kas veikti ar dzīvniekiem, ir pierādījuši, ka agrīna sinbiotiku pievienošana barošanas shēmā samazina neitrofilo leikocītu aktivitāti imūnsistēmā un tādējādi auzu oksidatīvo stresu. Sinbiotiku iekļaušana enterālās barošanas shēmā ļauj prognozēt efektīvāku zarnu barjeras imūnmodulējošo funkciju un mazāku agrīno un vēlīno septisko komplikāciju skaitu smaga akūta pankreatīta pacientiem. Pēdējā laikā starptautisko publikāciju pieredze liecina par sinbiotiku spēju modulēt sistēmiskās iekaisuma reakcijas sindromu, tādējādi jādodomā, ka sinbiotiku pielietojums var pozitīvi ietekmēt slimības klīnisko gaitu un mazināt komplikāciju atgūšanās biežumu.

### ***2.6.2. Šķiedrvielas***

Šobrīd pasaulē ir zināmi vairāki veidi šķiedrvielu, kuras, atkarībā no spējas šķīst ūdenī, ir sadalītas vairākās grupās. Šķīstošas šķiedrvielas – pektīni, nešķīstošas – celuloze un



jaukta tipa šķiedrvielas – klijas. Šķīstošām šķiedrvielām piemīt īpašības uzlabot zarnu metabolismu un glikozes toleranci, piesaistīt žults skābes, samazinot cirkulējošo taukskābju un holesterīna līmeni un, visbeidzot, tās ir būtiska barības viela zarnās esošai mikroflorai. Šķeļot šķiedrvielas zarnu traktā tiek uzturēts optimāls mikroklimats gremošanas procesu veikšanai. Šķiedrvielas palīdz veidot epitēlija protektīvo gļotu slāni, kurā proliferējas un dzīvo laktobaktērijas. Gļotu slānis ir būtisks epitēlija šūnu metabolismā, tas pasargā epitēlija šūnas no dažādu toksisku faktoru iedarbes, nodrošina barjerfunkciju. Šķiedrvielas darbojas arī kā nopietns antioksidants, tādējādi stimulējot GALT sistēmu un uzlabojot organisma imūnfunkciju.

### 2.6.3. Laktobaktērijas

Laktobaktērijas ir ļoti būtiska mūsu kuņģa-zarnu trakta daļa. To funkcijas ir ne tikai palīdzēt šķēlt dažādas barības vielas, bet arī veicināt organisma imūnfunkciju un nodrošināt zarnu trakta barjeras funkciju. Atkarībā no spējas ar specifisku receptoru palīdzību piesaistīties epitēlija slānim, probiotiskās baktērijas tiek iedalītas adhezīvajās un neadhezīvajās. Lielākai daļai baktēriju, kuras ir atrodamas komerciāli pieejamajos jogurtos, sieros, citos skābpiena produktos, nepiemīt spēja saistīties ar epitēlija šūnām un tādējādi kolonizēt kuņģa-zarnu traktu (*Enterococcus thermophilus*, *L. bulgaricus*, *L. acidophilus*, liela daļa *Bifidobaktēriju* celmu u.c.). Kamēr tiek lietots noteiktais produkts, pacients gūst labumu no probiotisko baktēriju īpašībām, efekts strauji zūd pēc lietošanas pārtraukšanas. Aptuveni tikai 500 probiotisku baktēriju celmu ir uzrādījuši spēju saistīties ar epitēlija šūnām un kolonizēt gremošanas. Pie šādiem celmiem var minēt: *L. acidophilus* LA, *Lactobacillus plantarum* 2362, 299, *Pediococcus pentosaceus*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Lactobacillus paracasei* subsp *paracasei* 19 un citus. Laktobaktērijām piemīt spēja novērst nosacīti patogēno baktēriju piesaisti epitēlija šūnām, tām ir galvenā loma gremošanas trakta barjerfunkcijas stiprināšanā.

## 3. IEKĻAUSĀNAS KRITĒRIJI

1. Pacienti vecumā no 18 līdz 80 gadiem;
2. Pacienti ar smagu akūtu pankreatītu (SAP), ko nosaka sekojoši parametri:

- a. CRP (C-reaktīvais proteīns) asins serumā  $\geq 200$  mg/L;
  - b. Trīskārši paaugstināta asins lipāzes aktivitāte ( $>180$  U/L);
  - c. SIRS un/vai orgānu disfunkcijas pazīmes.
3. Sonoskopiski un/vai datortomogrāfiski pierādītas šķidrums kolekcijas vēdera dobumā vairāk kā divās lokalizācijās;
4. Samaņā esoši pacienti, kuriem nav nopietni zarnu tranzīta funkciju traucējumi un kuri ir spējīgi perorāli uzņemt šķidrumu (intraabdominālais spiediens  $< 15$  mmHg).

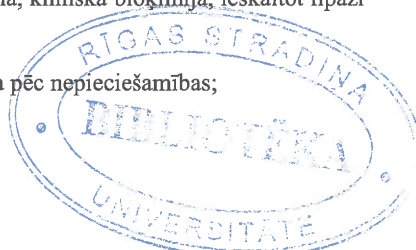
#### 4. IZSLĒGŠANAS KRITĒRIJI

1. Slimnieki, kas neatbilst kādam no iekļaušanas kritērijiem;
2. Slimnieki ar izplatītu onkoloģisku procesu vai aizdomām par onkoloģisku procesu;
3. Slimnieki ar izteiktām imunosupresijas pazīmēm;
4. Hemodinamiski nestabili pacienti, kuriem vairāk kā 5 dienas nepieciešama vazopresoro aģentu pielietošana;
5. Pacienti, kas nav spējīgi perorāli uzņemt šķidrumu;
6. Pacienti ar būtiskiem zarnu trakta tranzīta traucējumiem, kas nebūs spējīgu uzsākt perorālas barošanas protokolu 5 dienu laikā no stacionēšanas brīža.

#### 5. ĀRSTĒŠANAS PROTOKOLS

##### 5.1. UZŅEMŠANAS NODAĻĀ JĀIZVĒRTĒ:

1. Klīniskais stāvoklis atbilstoši iekļaušanas/izslēgšanas kritērijiem;
2. Sistēmas iekaisuma reakcijas sindroms (SIRS);
3. Orgānu disfunkcijas pazīmes;
4. Vizuālā diagnostika: USG, krūšu kurvja un vēdera pārskata RTG;
5. Klīniskās laboratorijas izmeklējumi (asins aina, klīniskā biokīmija, ieskaitot lipāzi un CRP);
6. Endoskopiskā, DT un cita vizuālā diagnostika pēc nepieciešamības;



## 7. EKG slimniekiem vecākiem par 50 gadiem.

### 5.2. REANIMĀCIJAS UN INTENSĪVĀS TERAPIJAS NODAĻĀ

Slimības smaguma novērtējums:

- ↪ saskaitot APACHE II punktus (iestājoties);
  - ↪ SIRS pazīmes;
  - ↪ izvērtējot SOFA skalu;
  - ↪ IAS mērījumi;
1. Ārstēšanas taktikas definēšana tuvākās diennakts periodā, saskaņojot to ar protokolā iesaistīto ķirurgu;
  2. Nepieciešamās pirms operācijas sagatavošanas un operācijas apjoma izvēle, piedaloties anesteziologam, ķirurgam un RITN speciālistam;
  3. Pacienta stāvokļa izvērtējums dinamiskā (skat. pielikums 2):
    - ↪ Dzīvībai svarīgu orgānu sistēmu funkciju monitorēšana – 24 st/dn;
    - ↪ Standarta bioķīmiskie izmeklējumi - 1x/dn, vai pēc vajadzības;
    - ↪ Intraabdominālā spiediena (IAS) kontrole - 2x/dn;
    - ↪ Iekaisuma akūtās fāzes proteīni: CRP, fibrinogēns – iestājoties, trešajā dienā skaitot no saslimšanas sākuma un ik trīs dienas līdz SIRS stabilam regresam;
    - ↪ Asins gāzu rādītāji – iestājoties, atkarībā no RITN speciālistu nozīmējuma vai ik trīs dienas līdz SIRS stabilam regresam;
    - ↪ Bakterioloģiskie izmeklējumi obligāti ķirurģiskas sepses slimniekiem vai atbilstoši indikācijām pankreatīta slimniekiem. Uzņēmumu atkārtotās biežumu nosaka protokolā iesaistītie speciālisti;
  4. Kompleksas konservatīvas SAP ārstēšanas pamatprincipi:
    - ↪ Orgānu perfūzijas nodrošināšana, ieskaitot koloīdus (izovolēmiska hemodilūcija);
    - ↪ Citu orgānu sistēmu funkciju kompensēšana;
    - ↪ Nieru aizstājēj terapija
    - ↪ Agrīna orāla barošana izmantojot enterālās barošanas maisījumus, enterālās barošanas maisījumus + šķiedrvielas vai enterālās barošanas maisījumus +

Synbiotic 2000 FORTE pēc shēmas ar testa devu (20ml ik 2 stundas), atbilstoši randomizācijas rezultātiem;

↳ Parenterāla barošana būtu lietojama SAP pacientiem tikai gadījumos, kad enterālās barošanas mēģinājumi bijuši nesekmīgi 5 – 7 dienu garumā, strikti kontrolējot glikēmiju.

5. Slimības klīniskās gaitas un ārstēšanas efektivitātes izvērtēšana:

↳ Slimības smagumu iestājoties izvērtē atbilstoši APACHE II skalai;

↳ Slimības klīniskai gaitai seko pēc orgānu disfunkcijas dinamikas izvērtējot SOFA skalu katru dienu;

↳ Vizuālā diagnostika pēc indikācijām: USG un RTG iestājoties, DT, MR un citas metodes pēc papildus indikācijām.

### **5.3 ĀRSTĒŠANA VISPĀRĒJĀS ĶIRURĢIJAS NODAĻĀ**

Ārstēšana vispārējās ķirurģijas nodaļā notiek iepriekš saskaņojot ārstēšanas un izmeklējumu shēmu ar protokola atbildīgo speciālistu. Ārstējošais ārsts ir atbildīgs par nepieciešamo klīnisko, laboratorijas un vizuālās diagnostikas izmeklējumu nepieciešamību un ārstēšanas metožu pareizu pielietojumu.

## **6. MATERIĀLI UN METODES**

Sākot ar 2005. gada jūliju 90 smaga akūta pankreatīta pacienti tika iekļauti randomizētā dubultklā prospektīvā pētījumā. Smags akūts pankreatīts tika definēts atbilstoši Atlantas 1992. gada kritērijiem.

APACHE II kritēriji iestājoties, SIRS un MODS pazīmes, seruma C-reaktīvais proteīns (CRP), lipāzes aktivitāte, intraabdominālā spiediena izmaiņas un infekciozo komplikāciju skaits tika monitorēti un izvērtēti dinamiskā. Komplikāciju skaits, reanimācijā un slimnīcā pavadīto dienu skaits, letalitāte un enterālās barošanas tolerances rādītāji tika izvērtēti starp grupām.

76 slimnieki kādā no ārstēšanas etapiem tika ārstēti reanimācijas un intensīvās terapijas nodaļā, 14 pacienti sākotnēji ārstējās ķirurģijas nodaļas intensīvās novērošanas palātā,

pēc tam turpinot terapiju parastā ķirurģijas palātā. Smaga akūta pankreatīta diagnoze tika balstīta uz tipisko klīnisko ainu, trīskāršu plazmas lipāzes aktivitātes paaugstinājumu un uz vienu no papildus kritērijiem: izteiktu SIRS un/vai agrīnu MODS (pirmās 48 stundas pēc stacionēšanas), APACHE II iestājoties  $\geq 6$ . Nekrotiska pankreatīta diagnozi noteica, ja ultrasonogrāfijas laikā vai ar kontrastvielu papildinātā datortomogrāfija apstiprināja peripankreatisku vai aizkuņģa dziedzera nekrožu esamību. Visiem pacientiem, kuriem kādā no ārstēšanas etapiem tika veikta vēdera dobuma orgānu ar kontrastvielu pastiprināta datortomogrāfija, tika kalkulēts Baltazara skaitlis. Datortomogrāfijas tika veiktas gadījumos, kad slimnieks tika pārvests no RITN nodaļas uz ķirurģijas nodaļu, infekcijas diagnostikai, diferenciāldiagnozes gadījumos un vēlīno komplikāciju, kā arī tālākās terapijas taktikas izvērtēšanai. Papildus kritērijs nekrotiska pankreatīta diagnozei bija nekrožu esamība operācijas laikā un/vai plazmas CRP  $\geq 200$  mg/L.

Orgānu nepietiekamība tika definēta saskaņā ar Amerikas intensīvās terapijas kolēģijas 1991. gada kritērijiem. SIRS tika definēts, ja pozitīvi bija vismaz divi no sekojošiem kritērijiem, kā atbilde uz infekciju vai aseptisku iekaisumu:

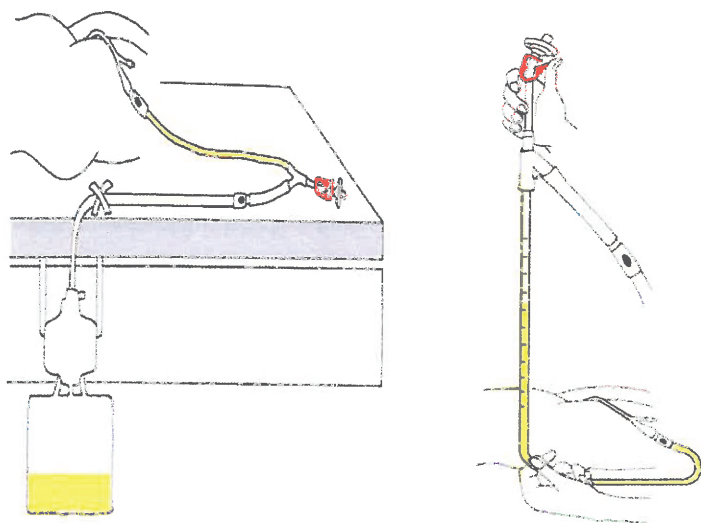
- temperatūra virs  $38^{\circ}\text{C}$  vai zem  $36^{\circ}\text{C}$
- tahikardija virs 90 x/min
- tahipnoe virs 20 x/min vai  $\text{PaCO}_2$  zem 32 mmHg
- leikocitoze virs  $12000/\text{mm}^3$  vai zem  $4000/\text{mm}^3$ , vai jaunās formas virs 10%.

MODS tika diagnosticēts, ja tika konstatēta vismaz divu orgāna disfunkcija, kurai nepieciešama orgāna atbalsta terapija. Orgānu funkcija dinamiskā tika izvērtēta katru dienu kalkulējot SOFA skaitli, kura summārais lielums noteica orgānu disfunkcijas pakāpi.

Radioloģiski apstiprinātas bazālas atelektāzes, ARDS, pneimonijas vai pleirāla eksudāta diagnozes tika uzskaitītas atsevišķi no plaušu disfunkcijas un definētas kā plaušu komplikācijas.

Intraabdominālais spiediens (IAS) tika mērīts netieši caur urīnpūslī ievietotu katetru un enterālā barošana tika uzsākta, ja spiediens bija  $< 15$  mmHg.

## 1. att. IAS mērišanas sistēma un tehnika



Par intraabdominālu hipertensiju tika uzskatīts IAS paaugstinājums  $> 12$  mmHg, intraabdomināls kompartment sindroms tika definēts kā viena jauna orgāna disfunkcija, kuras iemesls ir paaugstināts IAS  $> 20$  mmHg.

SIRS atkārtšanās (vēlīns SIRS, visbiežāk sākot ar trešo saslimšanas nedēļu), vispārējā pacienta stāvokļa pasliktināšanās, atkārtotas orgānu disfunkcijas pazīmes bija kritēriji peripankreatiskas vai pankreas nekrožu infekcijas iespējamībai. Šīs aizdomas tika apstiprinātas veicot ar kontrastvielu pastiprinātu vēdera dobuma orgānu datortomogrāfiju, par infekciju liecināja gaisa pūslīši peripankreatiski vai abscesu esamība. Mūsu klīnikā sonogrāfijas kontroles aspirācijas biopsija nav klīniskais standarts infekcijas iespējamības apstiprināšanai un tā netiek lietota. Visiem pacientiem ar sepses pazīmēm papildus tika ņemti asins uzņēmumi un pozitīvi rezultāti tika uzskaitīti atsevišķi no peripankreatiskas infekcijas datiem. Tika definētas divu veidu peripankreatiskas infekcijas:

1. Primāra infekcija – kad operācijas laikā tika apstiprināta nekrožu inficēšanās un no bakterioloģiskās laboratorijas saņemts pozitīvs uzņēmums.

2. Sekundāra infekcija (ar drenām asociēta infekcija) – pirmās operācijas laikā nebija inficētu nekrožu pazīmes, negatīvi bakterioloģiskie uzņēmumi. Infekcija pievienojās vēlīni sakarā ar ilgstošu drenāžu.

Visi protokolā iekļautie slimnieki saņēma standarta enterālo barošanu papildus kompleksai intensīvas terapijas shēmai, kura tika balstīta uz agrīnu orgānu atbalsta terapiju, asu perfūzijas atjaunošanu un „trešās telpas” (audu tūskas) samazināšanu. Terapijas pamatā tika ietverta adekvāta šķidrums pievadīšana pielietojot izovolēmiskas hemodilūcijas principus un agrīnu nepārtrauktu veno-venozu hemofiltrāciju (CVVH). Indikācijas agrīnai CVVH bija izteikta SIRS reakcija, agrīns MODS vai strauji progresējošs intraabdomināls kompartment sindroms (IAS > 20 mmHg) pirmajās 48 stundās no stacionēšanas brīža neskatoties uz agresīvu kompleksu neinvazīvu intensīvu terapiju (intraabdominal compartment syndrome). Hemofiltrācija tika veikta ar B.Braun Co Diapact CRRT nieru aizstājējterapijas un Fresenius Medical Care Multifiltrate mašīnām. Antibakteriālās terapijas pamatā bija fluorhinolonu un metronidozola terapija vai imipenēma/cilastīna monoterapija, gadījumos, kad to noteica striktas indikācijas. Antibakteriālās terapijas maiņa tika veikta nekrožu inficēšanās gadījumos, saņemot jutības rādītājus no bakterioloģiskās laboratorijas, vai vadoties no klīniskās situācijas. 13 pacientu antibakteriālu terapiju nevienā no ārstēšanas etapiem nesaņēma vispār.

Enterālā barošana tika uzsākta samazā esošiem pacientiem, kas piekrita daļībai pētījumā un kuriem kuņģa-zarnu trakta funkcija nebija traucēta (nav sliktas dūšas un vemšanas, izklausāma peristaltika, iespējams ievadīt zondi). Ņemot vērā randomizācija rezultātus, slimnieki tika sadalīti trijās grupās:

**Grupa I** – pacienti, kas saņēma standarta enterālās barošanas formulas pēc protokola un kompleksu standarta intensīvo terapiju atbilstoši smaga akūta pankreatīta ārstēšanas standartam (Kontroles grupa).

**Grupa II** – pacienti, kas saņēma standarta enterālās barošanas formulas papildinātas ar Synbiotic 2000 Forte pēc protokola un kompleksu standarta intensīvo terapiju atbilstoši smaga akūta pankreatīta ārstēšanas standartam.

**Grupa III** – pacienti, kas saņēma standarta enterālās barošanas formulas papildinātas ar šķiedrvielām pēc protokola un kompleksu standarta intensīvo terapiju atbilstoši smaga akūta pankreatīta ārstēšanas standartam.

**Enterālās barošanas protokols** – standarta enterālās barošanas formulas vai to maisījums ar imūnmodulējošām piedevām sākotnēji tika ievadītas ar ātrumu 20 ml ik 2 stundas. Pakāpeniski deva tika palielināta līdz 20 ml stundā. Ja slimnieki iniciālo barošanu tolerēja labi, tad barojošo maisījumu devas tika palielinātas sekojot individuālai tolerancei līdz pat 50 ml stundā. Barošana tika nodrošināta sekojot principam barot zarnu nevis censties pievadīt dienā nepieciešamās vidēji 2500 kcal. Lietotie standarta enterālās barošanas maisījumi (Grupa I) saturēja 1 – 1,5 kcal/ml (Nutrison Standard Nutricomp vai Nutridrink, Nutricia). Vidēji pēc divām dienām pacienti papildus enterālai barošanai sāka saņemt auzu tumi un naturālus jogurtus, vēlāk pārejot uz stacionāra barošanu. Stacionāra barošana ietvēra blendētus dārzeņus, maltu vistas gaļu un/vai netreknu zivi.

Sinbiotiku piedevas (Grupa II) (Synbiotic 2000 FORTE™) saturēja prebiotiskus (četrus labi zināmus bioaktīvu šķiedru maisījums):

- 2.5 g betaglukāna
- 2.5 g inulīna
- 2.5 g pektīna
- 2.5 g rezistentas cietes, summā 10 g augu šķiedru

un probiotiskus:

- $10^{11}$  *Pediococcus pentosaceus* 5-33:3
- $10^{11}$  *Leuconostoc mesenteroides* 32-77:1
- $10^{11}$  *Lactobacillus paracasei* subsp *paracasei* 19
- $10^{11}$  *Lactobacillus plantarum* 2362, aptuveni 400 miljoni laktobaktērijas vienā devā, („Medipharm” Kågeröd, Zviedrija).

Pacienti, kuri tika iekļauti Grupā III, saņēma standarta enterālās barošanas formulas papildinātas tikai ar augstāk minētajām šķiedrvielām.

Vizuāli sinbiotisks/prebiotisks bija bezkrāsas pulverītis. Imūnmodulējošie maisījumi tika pagatavoti pēc shēmas:

- 100 mL Nutrison Standart
- 200 mL dzeramā ūdens
- 1 paciņa sinbiotiski/prebiotiski saturoša maisījuma (15 g)



Maisījuma sastāvdaļas tika sajauktas kopā izmantojot blenderi.

## 2. att. Maisījuma iepakojums un pagatavošana.



Maisījuma pievade grupās tika nodrošināta perorāli un, tikai atsevišķos izņēmuma gadījumos, pēc operācijas caur enterālās barošanas zondi, kas tika pozicionēta tievo zarnu sākuma daļā. Kad pacienti labi tolerēja šo sākotnējo maisījumu, sinbiotikis/prebiotikis tika pievienot naturālam jogurtam (Bio Lakto), šo maisījumu nozīmējot divas reizes dienā. Atkarībā no maisījumu klīniskās barošanas tolerances, pacienti tika sadalīti trijās grupās:

- Laba tolerance – maisījumu panesa labi, netika novērotas sūdzības par ievērojamu vēdera pūšanos un sliktu dūšu, maisījuma ievades ātrums vidēji 50ml/h.
- Neliela intolerance – pacienti atzīmēja vēdera pūšanos, nelielu sliktu dūšu, maisījuma pievades ātrums bija vidēji 30 ml/h.

- Slikta tolerance – maisījuma ievade uz kādu laiku dēļ sliktas dūšas, izteiktas vēdera pūšanās, paaugstināta IAS bija jāpārtrauc, taču vēlāk, pēc barošanas limitējošo apstākļu mazināšanās, bija iespējama pilnā apjomā.

Pēc pētījuma pabeigšanas tika saņemtas atbildes no preparātus izgatavojošās kompānijas un tika lauzts dubultaklais kods, atklājot maisījuma sastāvu katrā no pacientu grupām.

Prebiotiku un sinbiotiku pētījumi ir veikti un arī pašlaik norit vairākās Eiropas un pasaules klīnikās, taču mūsu pētījums ir oriģināls, jo līdz šim nav publicēti dati par agrīnu prebiotiku un sinbiotiku perorālu pielietojumu smaga akūta pankreatīta slimnieku grupā. Pētījuma zinātniskais konsultants ir profesors Stig Bengmark (Zviedrija), kurš ir vadošais pasaules pētnieks sinbiotiku un prebiotiku terapijas izpētē. Pētījumā izmantotās izejvielas bez maksas piegādāja kompānija „Medipharm” Kågeröd Zviedrija, ar kuru pētījuma organizētājiem nav nekādu juridisku un ekonomisku saistību. Sinbiotiku/prebiotiku piedevas pacientiem nebija jāiegādājas, tās tika ordinētas bez maksas. Disertācijas autors ne pirms pētījuma, ne pētījuma laikā, ne arī pēc pētījuma no augstāk minētās kompānijas nav saņēmis nekādas materiālas kompensācijas. Šis nav farmācijas firmu sponsorēts klīniskais pētījums.

Pētījums tika veikts ievērojot Helsinku deklarācijas noteikumus un cilvēktiesību konvenciju, apstiprinājums pētījuma veikšanai tika iegūts no lokālās slimnīcas un RSU ētikas komisijas. Pacientu randomizācijas grupās tika veikta izmantojot neatkarīgu ekspertu. Pētījumā piedalītais personāls netika informēts par maisījuma saturu un nezināja, kuru preparātu pacienti saņem. Preparāti neatšķīrās ne pēc garšas, ne smaržas ne vizuālā izskata.

Statistiskā datu analīze tika veikta salīdzinot grupas savā starpā sekojoši: Grupa I/Grupa II, Grupa II/Grupa III un Grupa I/Grupa III. Datu statistiskā analīze tika veikta izmantojot SPSS 11.0 versiju. Visi dati tika izteikti vidējās vērtībās  $\pm$  standarta deviācija (SD).

## 7.REZULTĀTI

### 7.1. PACIENTU GRUPU RAKSTUROJUMS UN ETIOLOĢIJA

Kopumā 90 smaga akūta pankreatīta pacienti tika iekļauti randomizētā dubultklā prospektīvā pētījumā. Grupā I tika iekļauti 32 cilvēki, Grupā II 30 un Grupā III 28 slimnieki. Vīriešu un sieviešu attiecība pētāmajā populācijā bija 1:1,7, sīkākus demogrāfiskos rādītājus skatīt Tabula 1.

1. Tabula

#### Grupu raksturojums un demogrāfiskie rādītāji.

	Grupa I		Grupa II		Grupa III	
	Skaitlis	SD	Skaitlis	SD	Skaitlis	SD
Pacienti	32	-	30	-	28	-
Vīrieši	22	-	20	-	19	-
Sievietes	10	-	10	-	9	-
Vecums	51,8	17	45,4	11,7	43,8	16,4

Grupas savstarpēji bija salīdzināmas ņemot vērā vecumu, dzimumu un demogrāfiskos rādītājus. Galvenie etioloģiskie faktori smaga akūta pankreatīta attīstībai bija alkohola lietošana un žultsakmeņu slimība. Žultsakmeņu slimība kā iemesls akūta pankreatīta attīstībai prevalēja sieviešu vidū, bet vīriešiem galvenais faktors bija alkohola lietošana. Pēdējā pusotra gada pieredze liecināja, ka pieaug arī pacientu skaits, kuriem akūta pankreatīta patoģenēzē par iemeslu bija nopietna dislipidēmija (hipertrigliceridēmija) un/vai metabols sindroms. Etioloģiskie faktori sakārtoti tabulā 2.

2. Tabula

#### SAP etioloģiskie faktori grupās.

	Grupa I (n=32)	Grupa II (n=30)	Grupa III (n=28)
Alkohols	14	18	16
Žultsakmeņi	10	7	7
Citi iemesli*	8	5	5

\* Prevalējoši dislipidēmija un/vai metabols sindroms.

## 7.2. SLIMĪBAS SMAGUMA PAKĀPE UN KOMPLIKĀCIJAS

Slimības smaguma pakāpe iestājoties (APACHE II punkti) grupās statistiski neatšķīrās. Slimības klīniskā gaita grupās complicējās ar statistiski līdzīgu sākotnēju sistēmiskā iekaisuma reakcijas sindroma un multiorgānu disfunkcijas sindroma incidenci. Nepārtrauktas veno-venozas hemofiltrācijas kā invazīvas manipulācijas pielietošanas biežums grupās statistiski neatšķīrās. Galvenie kritēriji nieru atbalsta terapijas uzsākšanai bija slimnieka vispārējā stāvokļa pasliktināšanās, agrīns MODS un strauja intraabdominālā spiediena paaugstināšanās neskatoties uz kompleksu intensīvu terapiju pirmajās 24-48 stundās pēc stacionēšanas. Slimības smaguma pakāpi raksturojošie parametri apkopoti tabulā 3.

3. Tabula

### Slimības gaitas norise.

	Grupa I (n=32)		Grupa II (n=30)		Grupa III (=28)	
	Skaitlis	SD	Skaitlis	SD	Skaitlis	SD
APACHE II (punkti)	6,8	4,3	8,8	3,6	8,6	4,9
SIRS	31	-	30	-	28	-
MODS	32	-	27	-	24	-
Nekrotisks SAP (No/%)	24 (75%)	-	16 (53,3%)	-	11 (39,3%)	-
Edematozs SAP	8	-	14	-	17	-
CVVH	23	-	16	-	15	-

Multiorgānu disfunkcijas sindroma attīstība bija ļoti strauja un praktiski visiem pacientiem iestājoties tika novērotas iniciālas orgānu disfunkcijas sindroma pazīmes. Pielietojot agrīnu kompleksu intensīvu terapiju, tika panākts samērā straujš orgānu disfunkcijas sindroma regress. Līdz ar to agrīna ar orgānu disfunkcijas sindromu saistīta letalitāte mūsu pētāmajā populācijā netika novērota (Tabula 4).

Orgānu disfunkcijas sindroma dinamika un iznākumi.

	Grupa I (n=32)		Grupa II (n=30)		Grupa III (n=28)	
	Skaitlis	SD	Skaitlis	SD	Skaitlis	SD
MODS sākums (dienas pēc iestāšanās)	0,9	1,1	0,66	0,8	0,54	1,2
MODS ilgums (dienas)	7,6	6,1	4,8	3,6	5,5	4,8
MODS pirmās 24 st. pēc iestāšanās (pacientu skaits)	23	-	27	-	22	-
Agrīns exitus	0	-	0	-	0	-

Izvērtējot atsevišķu orgānu sistēmu disfunkciju attīstību agrīna MODS ietvaros tika konstatēta statistiski ticama biežāka nieru disfunkcijas attīstība Grupas II pacientiem salīdzinājumā ar Grupu I,  $p=0,02$ . Turpretim Grupas III pacientiem salīdzinot ar Grupu I statistiski ticami retāk klīniskā gaita komplicējās ar pneimoniju vai kardiovaskulāru nepietiekamību (attiecīgi 7 un 16 pret 0 un 6 gadījumiem),  $p=0,03$  un  $p=0,01$ . Statistiski ticamas atšķirības netika konstatētas aknu disfunkcijas, metabolas disfunkcijas (nepieciešama glikēmijas korekcija ar insulīnu) attīstības biežumā starp grupām (attiecīgi 17/20/16 un 11/12/7 gadījumu). CNS disfunkcija, kas izpaudās kā apziņas traucējumi un delīrijs bija vērojama 16, 11 un 12 pacientiem Grupās I, II un III. Hematoloģisku komplikāciju incidence pētāmajās grupās statistiski neatšķīrās. Plaušu disfunkciju rādītāji grupās būtiski neatšķīrās un mākslīgā plaušu ventilācija bija nepieciešama tikai 14 gadījumos, kad bija ievērojami paaugstināts IAS un pacientiem pēc operācijas. Citas plaušu komplikācijas kā ARDS, pleirāls eksudāts un atelektāzes tika uzskaitītas atsevišķi no plaušu disfunkcijas. Šo komplikāciju incidence statistiski starp grupām neatšķīrās, dati ir apkopoti Tabulā 5.

## 5. Tabula

## Orgānu disfunkcijas un plaušu komplikāciju incidence pētāmajās grupās.

	Grupa I (n=32)	P koeficients	Grupa II (n=30)	P koeficients	Grupa III (n=28)
	Skaitis		Skaitis		skaitis
Aknu disf.	17	NS	20	NS	16
Nieru disf.	7	0,02	17	NS	11
Metabola disf.	11	NS	12	NS	7
CNS disf.	16	NS	11	NS	12
Hematoloģiska	18	NS	16	NS	16
Kardiovaskulāra	6	NS	4	NS	0
Plaušu disf.*	22	NS	19	NS	16
Eksudāts pleirā	20	NS	13	NS	12
Pneimonija	16	NS	9	NS	7
Atelektāzes	2	NS	5	NS	3
ARDS	2	NS	2	NS	1
Kompartment sindroms	7	<0,005	19	<0,005**	20

\* Tikai 14 pacientiem kādā no ārstēšanas etapiem, ieskaitot pēcoperācijas periodu, tika pielietota mākslīgā plaušu ventilācija.

\*\* Salīdzinot ar Grupu I.

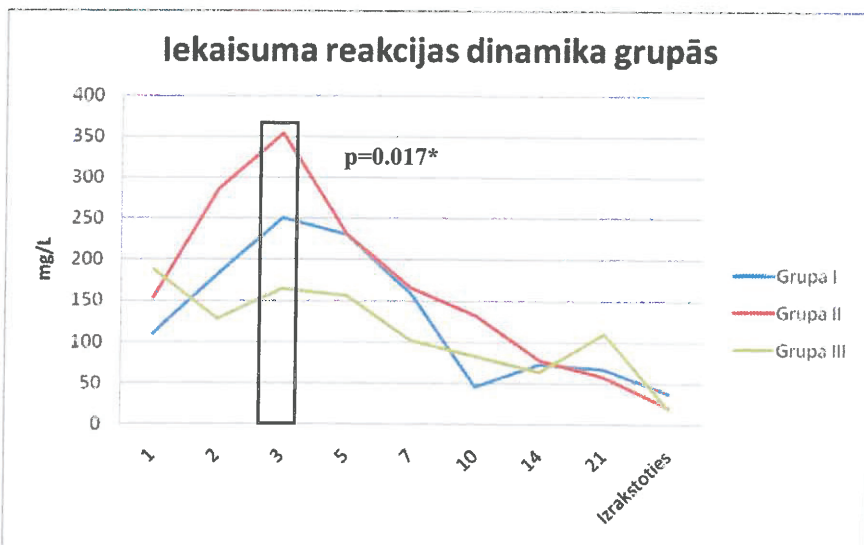
Agrīna intra-abdomināla kompartment sindroma attīstība vairāk tika novērota Grupā II un III (19 un 20 gadījumi), kas saistāms ar to, ka sinbiotiku/prebiotiku piedevas tika labi tolerētas neskatoties uz paaugstināto IAS. Zinot to, ka paaugstināts intraabdominālais spiediens ietekmē enterālās barošanas iespējamību, tas visbiežāk nebija iemesls enterālās barošanas pārtraukšanai vai tilpuma samazināšanai.

Antibakteriālā terapija tika pielietota 32 Grupas I, 23 Grupas II un 22 Grupas III pacientiem. Vidējais antibakteriālās terapijas ilgums grupās bija  $9,7 \pm 9,5$  dienas. Lielākā daļa pacientu antibakteriālu terapiju saņēma agrīni, sākot ar stacionēšanas brīdi.

Antibakteriālās terapijas korekcija tika veikta vadoties pēc klīniskās situācijas vai saņemot pozitīvu atbildi no bakterioloģiskās laboratorijas.

Absolūti zemāki C-reaktīvā olbaltuma plazmas aktivitātes rādītāji tika novērti Grupas III pacientiem. Literatūrā aprakstītais un klīniski novērotais CRP trešās dienas pīķis iztrūka un šie skaitļi statistiski atšķīrās,  $p=0,017$ , attēls 3.

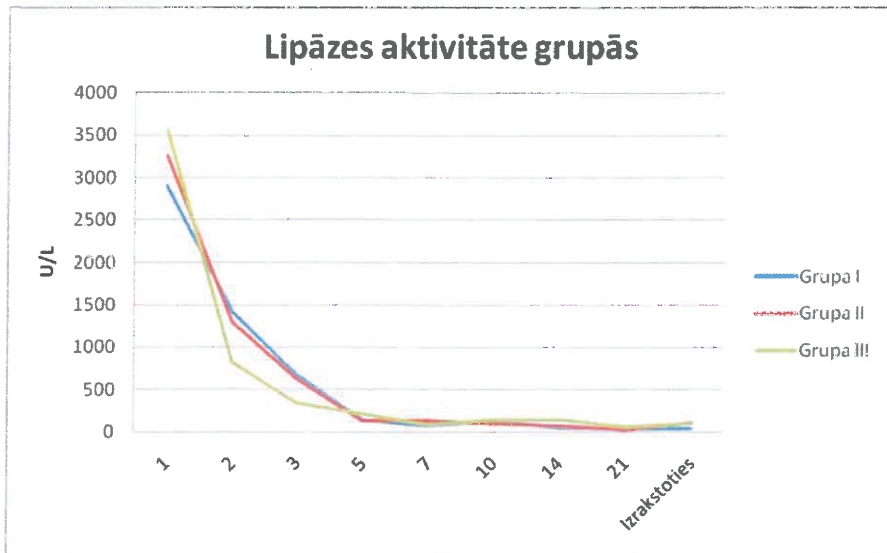
### 3. att. Iekaisuma reakcijas dinamika sinbiotiku/prebiotiku grupās.



\*Attiecība starp Grupu II un Grupu III

Lipāzes aktivitāte grupās statistiski neatšķīrās (attēls 4) un barošanas uzsākšana neizraisīja aizkuņģa dziedzera enzīmu aktivitātes pieaugumu. Līdz ar to var teikt, ka sinbiotiku/prebiotiku maisījumi neizraisa aizkuņģa dziedzera ekzokrīnās aktivitātes pieaugumu un to lietošana ir uzskatāma par drošu.

4. att. Lipāzes aktivitāte grupās.



### 7.3. ENTERĀLĀS BAROŠANAS NODROŠINĀJUMS

Agrīna enterālās barošanas uzsākšana bija mērķis visās pacientu grupās, taču tās pilnvērtīgas nodrošināšanas iespējas grupās atšķirās. Pamatā visi pacienti saņēma agrīnu perorālu barošanu, tas ir princips, kuru mūsu klīnikā ievērojam nu jau četrus gadus. Gadījumos kad pacienti varēja sākt malkiem norīt ūdeni, bija iespējams arī uzsākt agrīnu perorālu barošanu. Zondes tika lietotas tikai atsevišķās situācijās pēcoperācijas enterālās barošanas nodrošināšanai. Enterālā barošanu bija statistiski iespējams uzsākt ātrāk sinbiotiskus/prebiotiskus saņemamo pacientu grupās. Gan vidēji pievadītie maisījumu tilpumi, gan līdz ar to kopējā kalorāža statistiski ievērojami atšķirās starp grupām I/II un I/III. Mēs neturējāmies pie principa nodrošināt vidēji dienā nepieciešamo kalorāžu intensīvās terapijas pacientiem. Daudz svarīgāks ir princips nodrošināt zarnas trofiku un tādējādi stiprinot zarnu barjeru, samazinot iekaisuma reakcijas izpausmes un baktēriju translokācijas iespējas. Šis princips hipotētiski ir pamatā infekciozo komplikāciju skaita samazinājumam smaga akūta nekrotiska pankreatīta gadījumā. Savstarpēji salīdzinot



grupu II un III enterālās barošanas parametrus statistiski ticamas atšķirības netika novērotas. Enterālās barošanas nodrošinājuma parametri apkopoti Tabulā 6.

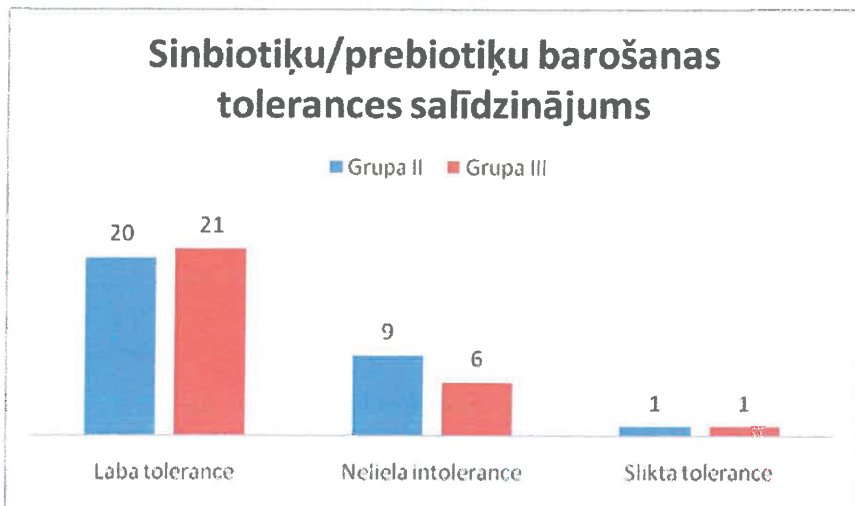
6. Tabula

**Enterālās barošanas nodrošinājums un kalorāža.**

	Grupa II (n=30)	p koeficients	Grupa I (n=32)	p koeficients	Grupa III (n=28)
	Skaitlis		Skaitlis		Skaitlis
EB pēc iestāšanās (dienas)	2,3 ± 1,5	0,05	4 ± 2,3	0,01	1,8 ± 1,2
Barošanas ilgums (dienas)	8 ± 1,8	NS	9,4 ± 12,5	NS	7,6 ± 1,5
Vidējie tilpumi diennaktī (ml)	100,2 ± 126,5	0,001	384 ± 289	0,001	100,1 ± 119
Kalorāža (kcal)	100,2 ± 126,5	0,001	384 ± 289	0,001	100,1 ± 119
Formulu paciņas	12,8 ± 3	-	-	-	12,8 ± 2,9
Nutrisona ilgums (dienas)	2,86 ± 3,6	0,026	9,4 ± 12,5	0,05	3,96 ± 4,7

Enterālo barošanu lielākā daļa pacientu tolerēja labi, tikai atsevišķos gadījumos bija nepieciešamība uzsākt barošanu pārtraukt vai arī mazināt ievadīto formulu tilpuma apjomu (attēls 5). Tolerances rādītāji tika salīdzināti tikai grupās II un III, jo standarta enterālās barošanas formulu tolerances rādītāji ir zināmi.

#### 5. att. Sinbiotiku/prebiotiku barošanas tolerances salīdzinājums.



Pakāpeniski kāpinot ievadāmo barošanas maisījumu tilpumu, papildus barošanā tika pievienota auzu tume un bio-lakto jogurts. Vidēji pēc nedēļas no saslīmšanas sākuma pacienti labi tolerēja standarta hospitālo uzturu un enterālo barošanas formulu pievade tika pārtraukta.

#### 7.4. OPERATĪVĀ AKTIVITĀTE UN INFEKCIOZO KOMPLIKĀCIJU SKAITS

Samērā augsta operatīvā aktivitāte tika novērota Grupā I sastādot 37,5%, taču Grupās II un III tā sastādīja tikai 10% un 7,2%. Galvenās indikācijas operatīvai terapijai bija aizdomas par peripankreatisku infekciju, progresējošs intraabdomināls kompartment sindroms, strauja vispārējā stāvokļa pasliktināšanās, neskatoties uz kompleksu terapiju, un neskaidra diagnoze iestāšanās brīdī. Operācijas laikā tika atvērta bursa omentalis, veikta aizkuņģa dziedzera mobilizācija un digitāla nekrektomija iespējami veselo audu robežās, nepieciešamības gadījumā tika veiktas arī labās un kreisās puses lumbotomijas. Pēc adekvātas retroperitoneālās telpas un vēdera dobuma drenāžas, vēdera dobums tika slēgts neradot iestiepumu veidojot bursa omentalis daļēju laparostomiju, lai postoperatīvi novērstu intraabdominālā kompartment sindroma attīstību. Pēdējo gadu laikā operētiem

pacientiem tika pielietots tēmētu limitētu laparotomiju princips. Pirmsoperācijas DT vai USG kontrolē tēmēti tika ar ekstraperitoneālu pieeju drenēti tikai inficēto nekrotisko audu perēklis vai inficētas šķidrums kolekcijas, izvairoties no brīvā vēdera dobuma atvēršanas, tādējādi nepaplašinot operācijas apjomu. Statistiski ticamas atšķirības sinbiotiku/prebiotiku grupās tika novērotas arī salīdzinot peripankreatiskas infekcijas biežumu. Statistiski lielāka operatīvā aktivitāte Grupā I rezultējās lielākā sekundāro peripankreatisko infekciju skaitā un ievērojami augstākā septisko komplikāciju attīstības biežumā. Primāro infekciju biežums starp grupām nesasniedza statistiski ticamu atšķirību, lai gan primārās infekcijas rādītāji grupās bija ļoti zemi (Tabula 7).

**7. Tabula**

**Operatīvā aktivitāte un infekciozo komplikāciju skaits.**

	Grupa II (n=30)	p koeficients	Grupa I (n=32)	p koeficients	Grupa III (n=28)
	Skaitlis		Skaitlis		Skaitlis
Operācijas	3	0,01	12	0,01	2
Primāri inficēti	0	NS	3	NS	2
Sekundāri inficēti	2	0,03	9	0,001	0
Septicēmija	2	0,05	7	0,05	2
Smaga sepse	2	NS	1	NS	2
Septisks šoks	2	NS	1	NS	0

**7.5. GALA IZNĀKUMI UN LETALITĀTE**

Ievērojamas statistiskas atšķirības tika novērotas kopējā ārstēšanas ilgumā stacionārā un arī reanimācijas un intensīvās terapijas nodaļā (RITN) pavadīto dienu skaita ziņā starp grupām. Salīdzinoši ievērojami īsāku brīdi gan stacionārā, gan RITN nodaļā pavadīja Grupas II un III pacienti nekā Grupas I slimnieki. Grupā II un Grupā III intensīvās terapijas nodaļā vidēji pavadīto dienu skaits neatšķīrās (Tabula 8).

Gala iznākumi un letalitāte.

	Grupa II (n=32)	p koeficients	Grupa I (n=30)	p koeficients	Grupa III (n=28)
	Skaitis		Skaitis		Skaitis
Hospitalizācijas ilgums (dienas)	22,5 ± 25	0,03	36,3 ± 35	0,02	19,8 ± 15,3
RITN dienas	7,9 ± 11,6	0,05	16,3 ± 25	NS	8,4 ± 12,8
Letalitāte (%)	0	0,02	16,7	NS	3,6

Tomēr būtiskākās atšķirības tika konstatētas analizējot ārstēšanas gala iznākumu. Kopējā letalitāte Grupā I bija 16,7% , kas atbilst šobrīd starptautiskās vadlīnijās noteiktajiem letalitātes rādītājiem smaga akūta pankreatīta slimnieku grupā. Turpretī prebiotiku/sinbiotiku grupās letalitāte bija ievērojami zemāka. Salīdzinot ar Grupu I nāves gadījumi netika konstatēti Grupā II (0%, p=0,02) un Grupā III letalitāte bija tikai 3,6%. Mūsu dati statistiski ticami pierāda prebiotiku/sinbiotiku terapijas efektivitāti un tālākās klīniskās izpētes perspektīvi.

## 8. DISKUSIJA

### 8.1. PACIENTU GRUPU RAKSTUROJUMS UN ETIOLOĢIJA

Smags akūts pankreatīts joprojām ir nopietna problēma neatliekamās medicīnas aprūpē strādājošiem ķirurgiem un intensīvās terapijas speciālistiem. Gadu laikā slimības klīniskās izpausmes un gaita palikusi praktiski nemainīga, būtiski ir mainījusies terapijas stratēģija, kas ir ļāvis uzlabot ārstēšanas rezultātus, taču tie vēl nav apmierinoši. Pēdējā laikā publicētie statistiskie dati parāda, ka akūta pankreatīta gadījumu skaitam populācijā ir tendence palielināties. Tas skaidrojams ar žultsakmeņu slimības sastopamības biežuma pieaugumu. Katru gadu palielinās arī alkohola patēriņš un tā lietotāju skaits. Amerikas Savienoto Valstu pieredze liecina par aptaukošanās un lipīdu vielu maiņas (hipertrigliceridēmija) nozīmi akūta pankreatīta attīstībā. Visi šie nozīmīgie riska faktori ir sastopami arī Latvijā dzīvojošiem cilvēkiem. Alkohols un žultsakmeņu slimība bija

galvenie akūta pankreatīta etioloģiskie iemesli mūsu pētījumā iekļautajiem pacientiem, kas saskan ar citu Eiropas valstu pieredzi.

## 8.2. SLIMĪBAS SMAGUMA PAKĀPE UN KOMPLIKĀCIJAS

Slimības gaitas smaguma prognoze ir būtiska adekvātas terapijas taktikas izvēlē. Mūsu pētījumā pirmajās 24 stundās no hospitalizācijas pacientu fizioloģisko izmaiņu izvērtēšanā tika pielietota APACHE II punktu skala. Šīs skales pielietojums dod iespēju atpazīt augsta riska slimniekus neatkarīgi no diagnozes un pie 8 punktu robežas ir specifisks smaga akūta pankreatīta slimības smaguma rādītājs. Mūsu pētījumā APACHE II punkti tika noteikti visiem slimniekiem iestājoties. Šo punktu vidējais lielums slimnieku iestāšanās laikā bija zemāks salīdzinot ar citu autoru uzrādītajiem datiem. To var izskaidrot ar faktu, ka citās publikācijā APACHE II punktu vidējie lielumi tika izskaitļoti summējot augstākās APACHE II punktu summas visā ārstēšanas laikā, turpretī mūsu pētījumā tika izvērtētas pacientu fizioloģiskās izmaiņas iestāšanās dienā. Mūsu dati arī apstiprina tūlītējas pilna protokola terapijas uzsākšanas nozīmi riska grupā pacientiem, ko pilnvērtīgi var nodrošināt tikai RITN. Visi pētījumā iekļautie SAP slimnieki jau agrīni pēc iestāšanās tika stacionēti RITN un uzsāka savlaicīga orgānu atbalsta terapija. Šāda taktika ir pieņemta balstoties un aizkuņģa dziedzera slimību izpētes grupas izstrādātajam vadlīnijām un šobrīd RAKUS klīnikā „Gaiļezers” ir klīniska rutīna.

Salīdzinot pacientu stāvokli iestāšanās dienā, vidējie APACHE II skales punkti nebija būtiski atšķirīgi grupās. Tas nozīmē, ka visiem pacientiem pēc vienotiem kritērijiem tika nozīmēts ārstēšanas pamatprotokols, kas sevī ietvēra savlaicīgu kompleksu orgānu atbalsta terapiju. Adekvāta terapija pirmajās 24 stundās no stacionēšanas var būtiski pozitīvi modulēt organisma fizioloģisko atbildes reakciju, nepieļaujot dziļas izmaiņas vitālajos un bioķīmiskajos rādītājos.

Akūta pankreatīta smagas klīniskās norises formas galvenokārt saistāmas ar dziedzera un peripankreatisko audu nekrožu attīstību, kuras noformējas pirmajās četrās diennaktīs no saslimšanas sākuma. Nekrotisku formu sastopamība prevalēja visās pētāmajās grupās vienādi. Nedaudz vairāk edematozu pankreatītu tika novērots prebiotiskus saņēmušo pacientu grupā, taču šie dati statistiski neatšķīrās un neietekmēja ārstēšana gala

iznākumus. Visās grupās bija novērota līdzīga MODS incidence, kas vēlreiz apstiprina agrākos novērojumus par to, ka smaga akūta pankreatīta klīnisko gaitu agrīni nenosaka nekrožu apjoms, bet gan organisma atbildes reakcija uz iekaisumu SIRS un MODS veidā. Ļoti būtisks faktors ir agrīni atpazīt pacientus ar klīniskajām pazīmēm, kuras var norādīt uz nelabvēlīgu klīnisku gaitu. Par šādiem nelabvēlīgas gaitas kritērijiem minams vecums > 60 gadiem, pleirāls eksudāts, izteikts sistēmiskā iekaisuma reakcijas sindroms, apziņas traucējumi un paaugstināts urea. Vēl citi autori pie nelabvēlīgas klīniskās gaitas prognostiskajiem kritērijiem min plaušu disfunkciju, citas plaušu komplikācijas un kardiovaskulāru nepietiekamību. Šo pazīmju savlaicīga atpazīšana ir izšķiroša, lai novērstu tālāku komplikāciju attīstību. Pacienti, kuri agrīni saņēma prebiotiku piedevas tika novērota zemāka kardiovaskulāras nepietiekamības un pneimonijas incidence. Tas skaidrojams ar prebiotiku spēju modulēt iekaisuma reakciju, kura nosaka sistēmisku komplikāciju attīstību. Citu orgānu disfunkciju atšķirības nesasniedza statistisku atšķirību sliekšni, taču prevalējoši vairāk bija sastopamas kontroles grupā. Šie rezultāti liecina par to, ka sinbiotikiem/prebiotikiem piemīt spēja modulēt iekaisuma reakciju. Tomēr, lai pilnībā apstiprinātu šo pieņēmumu nepieciešami pētījumi ar daudz lielāku iesaistīto pacientu skaitu.

Komplicēta SAP gaita vienmēr ir saistīta ar audu mikrocirkulācijas izmaiņām sakarā ar izteiktu asinsvadu caurlaidības palielināšanos, kas ir tipiska citokīnu ierosināta SIRS patofizioloģiska izpausme. Ar enzīmiem bagāta šķidruma sekvestrācija vēdera dobumā, retroperitoneālā telpā un apzarņa saknē, kam seko zarnu tūska un izteikta hemokoncetrācija, ir tipiska smaga akūta pankreatīta slimniekiem. Strauji pieaugot retroperitoneālai tūskai un šķidruma sekvestrācijai sāk paaugstināties intra-abdominālais spiediens un pie intra-abdominālā spiediena paaugstinājuma virs 12 mmHg tiek negatīvi ietekmēta visu intra-abdomināli un retroperitoneāli novietoto orgānu perfūzija. Zarnu trakta mikrocirkulācija tiek īpaši traucēta, ja intra-abdominālais spiediens paaugstinās virs 20 mmHg. Enterālo barošanu nav iespējams nodrošināt, ja intraabdominālais spiediens ir paaugstināts ilgstoši. Neskatoties uz to, ka sinbiotiku grupā jau agrīni bija vairāk pacientu ar paaugstinātu intra-abdominālo spiedienu, enterālā barošana bija sekmīga pat tiem pacientiem, kuriem spiediens vēdera dobumā bija no 12 līdz 15 mmHg. Tas varētu liecināt par ātrāku kuņģa zarnu trakta funkcijas atjaunošanos un to, ka intra-

abdominālā hipertenzija nav vienīgais limitējošais faktors, kas kavē agrīnu enterālās barošanas uzsākšanu. Pareizi uzsākot enterālās barošanas protokolu varēja nodrošināt sekmīgu enterālo barošanu slimniekiem ar intraabdominālu hipertensiju un, pat dažos gadījumos, pie iniciāla intraabdomināla kompartment sindroma. Sinbiotiku/prebiotiku pielietošanas rezultātā daudz ātrāk atjaunojās kuņģa zarnu trakta funkcija un ievērojami samazinājās infekciozo komplikāciju skaits.

Zarnu trakta funkcijas atjaunošanās, SIRS pazīmju mazināšanās un orgānu disfunkcijas regress ļauj netieši spriest par iekaisuma reakcijas dinamiku. Par iekaisuma dinamikas klīniski-bioķīmisko apstiprinājumu liecina akūtās fāzes proteīnu dinamika asinīs. Kā viens no sistēmiskās iekaisuma reakcijas marķieriem ir minams CRP. C-reaktīvais proteīns tiek sintezēts aknās un savu maksimālo plazmas koncentrāciju tas sasniedz trešajā dienā pēc saslimšanas sākuma. Sākoties iekaisuma reakcijai veidojas daudz citokīnu un interleikīnu, kas nosaka TNF- $\alpha$  sintēzi un tas savukārt dod signālus CRP sintēzei. Mūsu pētījumā kā iekaisuma reakcijas marķieris tika noteikts CRP. Negaidīti tika novērots līdz šim klīniskos pētījumos nublicēts fenomens, kas izpaužas kā statistiski ticams plazmas CRP koncentrācijas "pīķis" trešajā dienā pēc stacionēšanas sinbiotiku terapijas grupā. Pacientu grupā, kuri saņēma prebiotikus trešās dienas CRP "pīķis" iztrūka. Akūtās fāzes proteīna plazmas CRP koncentrācijas pieaugums sinbiotiku terapijas grupā norāda uz iespējamu proinflammatorās fāzes aktivizēšanos, kas ir aprakstīta pētījumā ar dzīvniekiem pielietojot speciālu imunomodulējošu formulu, taču bez sinbiotiku piedevām. No tā var pieņemt, ka sinbiotiku piedevas stimulē zarnu traktā lokalizēto MALT un GALT sistēmu, kas savukārt netieši liecina par zarnu trakta imūnās funkcijas atjaunošanos. Jāatzīmē, ka sinbiotikus saņēmušo pacientu grupā, neskatoties uz CRP paaugstināšanos 3.dienā, SIRS reakcija neprogresēja un tika novērota statistiski ticama plaušu un kardiovaskulāro komplikāciju skaita samazināšanās. Tas apstiprina pieņēmumu, ka enterālās barošanas papildināšanai ar specifiskām imūnsistēmu modulējošām substancēm var būt pozitīva ietekme uz sistēmisko iekaisuma reakciju un saslimšanas gala iznākumiem.

### 8.3. TERAPIJA

Par pamatu smaga akūta pankreatīta terapijas principu un metožu izstrādei tika ņemtas starptautiskas Eiropas un ASV vadlīnijas, integrējot tajās mūsu uzkrāto pieredzi.

Sākotnējais pacientu vispārējā stāvokļa izvērtējums tika veikts uzņemšanas nodaļā piedaloties ķirurgam un reanimatologam. Smagākie pacienti ar iniciālām orgānu disfunkcijas pazīmēm tika ievietoti reanimācijas nodaļā, lai ļoti agrīni (pirmās 24-48 stundas pēc stacionēšanas) nodrošinātu orgānu atbalsta terapiju. Šādu pieredzi rekomendē arī starptautiski apkopotie rezultāti. Pirmās 48-72 stundas no saslimšanas brīža ir ļoti izšķirošas un šo periodu sauc par „terapeitisko logu”, periodu, kad vēl iespējams efektīvi modulēt iekaisuma reakciju tās iniciālajā fāzē. Savlaicīga, agrīna šķidrums aizvietojoša un orgānu atbalsta terapija RITN nodaļā, kas balstīta uz izovolēmiskas hemodilūcijas principiem, ievērojot kristaloīdu/koloīdu pareizas proporcijas, uzlabo mikrocirkulāciju un orgānu perfūziju. Kopš 1999. gada kā papildus ārstēšanas metode pacientiem ar smagu akūtu pankreatītu mūsu klīnikā tika ieviesta nepārtraukta veno-venozā hemofiltrācija. Šobrīd ir uzkrāta vairāk kā 150 SAP pacientu ārstēšanas pieredze, kuriem tika pielietota CVVH. Pašreiz, ņemot vērā starptautisko publikāciju datus, CVVH tiek izmantota, lai modulētu iekaisuma reakciju un eliminētu cirkulējošos citokīnus no asins straumes, tādējādi mazinot to nevēlamos efektus. Tas ir svarīgi gan iekaisuma proinflatatorajā (SIRS), gan arī antiinflatatorajā (CARS – compensatory anti-inflammatory response syndrome) fāzēs, lai sabalansētu iekaisuma reakciju. Pielietojot šo metodi iekaisuma mediatori tiek galvenokārt eliminēti no asins straumes un ne tik lielā apjomā arī no starpšūnu telpas. Daži autori uzskata, ka citokīnu eliminācijai no starpšūnu telpas ir vēl lielāka nozīme nekā to eliminācijai no asins cirkulācijas. Šo principu dēvē par Honore principu, iekaisuma mediatori tiek bloķēti vietā, kur tie rada visnegatīvāko efektu. Sabalansējot iekaisuma mediatoru darbību starpšūnu telpā var ievērojami samazināt audu bojājumu un tādējādi novērst strauju MODS progresu. Pašreiz mūsu klīnikā tiek izmantota tikai lēnas plūsmas CVVH, kas atšķiras no Ķīnas autoru pieredzes. Pielietojot ātras plūsmas filtrāciju, vienā laika vienībā tiek filtrēts lielāks tilpums asiņu, taču šo terapijas metodi nevar pielietot ilgstoši. Turpretim lēnas plūsmas filtrācija ir lietojama ilgstoši un, tādējādi, kopējais filtrēto asiņu tilpums būtiski neatšķiras.



Septisko komplikāciju profilakse ir antibakteriālās terapijas pamatzdevums smaga akūta pankreatīta gadījumā. Taču šobrīd nav pārliecinošu pierādījumu, ka antibiotiķu lietošana būtiski samazinātu mirstības rādītājus un septisko komplikāciju attīstības iespējas. Antibakteriālās profilakses nozīme pēdējā laikā tiek apstrīdēta un daudzi autori neatbalsta rutīnu antibakteriālo preparātu iekļaušanu pamatterapijas shēmā. Lielākā daļa mūsu pacientu saņēma iniciālu antibakteriālu profilaksi ar fluorhinoloniem/metronidozolu vai imipenēmu/cilastīnu. Septisko komplikāciju profilakse ir antibakteriālās terapijas pamatzdevums smaga akūta pankreatīta gadījumā. Taču šobrīd nav pārliecinošu pierādījumu, ka antibiotiķu lietošana būtiski samazinātu mirstības rādītājus un septisko komplikāciju attīstības iespējas. Lielai daļai pētījuma pacientu sākotnējā ārstēšanas etapā homeostāzes un cirkulācijas nodrošināšanai tika pielietota nepārtraukta veno-venoza hemofiltrācija. Pielietojot šo metodi no organisma tiek eliminēti ne tikai citokīni, bet arī cirkulējošās farmakoloģiskās substances tai skaitā arī antibiotiķi. Vidējā fluorhinolonu lietotā deva bija 200 mg divas reizes dienā tādēļ, iespējams, ka pacientiem, kuriem tika pielietota CVVH, antibakteriālās terapijas profilaktiskais efekts varētu būt nenozīmīgs. Rufīna antibiotiķu pielietošana pacientiem ar smagu akūtu pankreatītu nav pierādījusi savu efektivitāti, gluži pretēji, daudzos gadījumos tā ir pat nevēlama. Tādēļ ārkārtīgi svarīga ir selektīva antibakteriālas profilakses pielietošana īpaša riska grupām. Galvenais terapijas akcents jāvirza uz to metožu pielietošanu, kas stiprina organisma barjerfunkciju un paaugstina imūnsistēmas spēju pretoties ārējās vides faktoru iedarbībai. Līdz ar to, apzinoties antibakteriālās terapijas negatīvos blakusefektus ļoti svarīga ir selektīva antibakteriālas profilakses pielietošana īpaša riska grupām. Šo principu mēs pēdējos gados pielietojam arvien biežāk, turklāt mūsu pētījuma pēdējā gada pieredze pierāda, ka sinbiotiku/prebiotiku pielietošana ļauj būtiski reducēt profilaktisku antibakteriālo terapiju.

#### **8.4. ENTERĀLĀS BAROŠANAS NODROŠINĀJUMS**

Saglabāta zarnu trakta tranzīta funkcija ir izšķirošs faktors, lai uzsāktu un turpinātu enterālu barošanu. Diemžēl kuņģa evakuācijas traucējumi un resnās zarnas dismotilitāte ir ļoti bieži novērojama smaga akūta pankreatīta agrīnā fāzē, kā sekas iekaisuma reakcijai un citokīnu radītam asinsvadu caurlaidības pieaugumam. Neskatoties uz to, ka šobrīd

eksistē neskaitāmi pierādījumi, kas apliecina enterālās barošanas priekšrocības pār parenterālu barošanu pacientiem ar smagu akūtu pankreatītu, joprojām pastāv diskusijas kā nodrošināt pilnvērtīgu enterālo barošanu. Ne mazāk svarīgi ir jautājumi par enterālās barošanas formulu sastāvu, veidiem kā tiek veikta enterālā barošana, bet pats svarīgākais jautājums, uz kuru pašreiz nav viennozīmīgas atbildes, ir jautājums par zarnu trakta barjeras nodrošinājumu. Pastāv pretrunas starp klīnisko praksi un daudzu klīnisko pētījumu laikā iegūtajiem datiem, to iekļaušanu un pielietošanu klīniskajā praksē. Apšaubāms ir parenterālās barošanas pielietojums akūta pankreatīta pacientiem, kuriem iespējams nodrošināt enterālu barošanu pat gadījumos, kad klīniskā gaita ir komplikējusies ar peripankreatisku infekciju un tai sekojošu operāciju.

Pēdējo gadu pasaules pieredze standarta enterālās barošanas formulu pielietošanā ir aktualizējusi jautājumu par speciāliem enterālās barošanas protokola papildinājumiem ar imūnmodulējošām substancēm. Papildinot standarta enterālo barošanu ar dažāda veida piedevām un sinbiotikiem, enterālās barošanas imūnmodulējošais efekts ievērojami pastiprinās, kas ir pamatā arī sinbiotiku terapijas koncepcijai. Pie imūnmodulējošiem maisījumiem pieder sinbiotiki/prebiotiki, kas sastāv no šķiedrvielām un baktērijām, kurām ir spēja kolonizēt cilvēka kuņģa-zarnu traktu.

Starptautiskās vadlīnijas enterālo barošanu rekomendē uzsākt cik ātri vien iespējams. Ņemot vērā šīs rekomendācijas, samaņā esoši, hemodinamiski stabili pacienti, kuri bija spējīgi dzert, bija kandidāti agrīnai perorālai barošanai. Sākotnēji tika ordinētas nelielas testa enterālās barošanas devas, ja pacientiem neradās diskomforts, kuņģa evakuācijas traucējumi, tad pakāpeniski barojošo maisījumu devas tika kāpinātas līdz 30 ml ik 1.5 līdz 2 stundas. Šāda pat proporcija tika ievērota arī sinbiotiku/prebiotiku grupās. Šāda režīma barošanu lielākā daļa pacientu tolerēja labi. Pakāpeniski uzkrājot materiālu, varējām secināt, ka pat pacienti ar nekrotisku pankreatītu, kuriem paralēli tiek veikta nieru aizvietojošā terapija, barošanu tolerē labi. Līdzīgi novērojumi jau ir minēti dažās studijās, kur pacienti labi tolerēja zondes barošanu kuņģī. Veicot agrīnu barošanas formulu pievadi kuņģī, pētījumu autori nenovēroja klīnisku pasliktināšanos un nopietnas izmaiņas laboratorajos datos, kas saskan ar mūsu rezultātiem.

Kritisku stāvokļu fizioloģija būtiski atšķiras no organisma atbildes reakcijas nelielu funkciju traucējumu gadījumos. Ir jāņem vērā komplikētais sepse un SIRS metabolisms

un tā konsekvences. Enterālā barošana ir uzskatām par vienu no pacienta kompleksas ārstēšanas būtiskām sastāvdaļām. Sasniegt un stingri turēties pie „goal feeding” principa lielākajā skaitā gadījumu nemaz nav iespējams un tādējādi diskutabls ir jautājums par kalorāžas nozīmi sākotnējā ārstēšanas etapā. Arī citi autori atbalsta koncepciju par barošanas vielu novadišanu zarnu traktā nesasniedzot dienai nepieciešamo kalorāžu. Šis princips ir pamatā zarnu trakta funkciju integritātes nodrošinājumam. Adekvāta barošana gan tilpumu, gan pievades veida, gan kalorāžas ziņā ir ļoti svarīga, taču vēl svarīgāka, mūsdiā, ir organisma atbildes reakcija uz barošanu un tās konsekvences. Pieredze rāda, ka agrīna perorāla enterāla barošana pat smagu klīnisko formu gadījumā ir iespējama un tās papildināšanai ar sinbiotikiem nav negatīva efekta uz klīnisko gaitu un gala iznākumiem. Tādējādi mēs turējamies pie principa uzlabot zarnu trofiku, citiem vārdiem sakot „barot zarnu”, nevis nodrošināt organismam visu nepieciešamo diennakts kalorāžu ar enterālās barošanas palīdzību. Dozēti pievadot enterālās barošanas maisījumus un papildinot tos ar speciāliem imūnmodulējošiem maisījumiem, ir iespējams nodrošināt maksimāli vēlamo pozitīvo efektu no enterālās barošanas. Izanalizējot pētījuma laikā iegūtos datus, termins enterālā barošana lietojams visai nosacīti, jo, vidēji dienā pievadītie 100 ml barošanas maisījuma (vidēji 100 kcal), nevar tikt uzskatīti par adekvātu enterālu barošanu tradicionālajā izpratnē. Šobrīd varētu runāt par imūnmodulējošu substāncu dozētu nogādi gremošanas traktā. Līdz ar to maisījuma kvalitatīvais sastāvs ir bijis būtiskākais faktors zarnu trakta funkcijas atjaunošanai nekā ievadīto kaloriju daudzums.

Virkne autoru uzskata, ka nelielu devu enterālā barošana stiprina kuņģa-zarnu trakta epitēliju, nodrošina efektīvu gļotādas funkciju, kas ļoti būtiski uzlabo zarnu trakta barjerfunkciju un tai pat laikā, nepārslogojot lumenu, dod iespēju pakāpeniski atjaunoties zarnu tranzīta funkcijai. Mūsu rezultāti ļauj secināt, ka arī agrīna enterāla sinbiotiku/prebiotiku pievade nodrošina kuņģa-zarnu trakta gļotādai lokāli nepieciešamās barības vielas un stimulē zarnu trakta tranzītu. Agrīna zarnu trakta funkcijas atjaunošanās ir viens no vissvarīgākajiem priekšnoteikumiem, lai efektīvi agrīni modulētu imūnās sistēmas atbildes reakciju, stiprinātu zarnu barjeru un līdz ar to pasargātu organismu no potenciāli bīstamās zarnu trakta floras invāzijas un infekciozo komplikāciju attīstības. Agrīna enterālā barošana, rūpīgi izvērtējot individuālo toleranci un nosakot zarnu trakta

funkcijas atjaunošanu kā galveno prioritāti, ir vislabākais veids kā efektīvi kontrolēt SIRS, saglabāt zarnu trakta integritāti un nepieļaut strauju orgānu disfunkciju attīstību. Protams, 100 ml enterālās barošanas maisījuma diennaktī nav pietiekoša ilgākā laika periodā. Tomēr, uzsākot enterālo barošanu tieši šāda taktika ir devusi iespēju vidēji divu dienu laikā paralēli nelielu tilpumu enterālo maisījumu ievadei papildināt barošanas shēmu ar pienskābajiem produktiem (vērtējot individuālu panesamību), auzu tumi, olu kulteni un blenderētiem produktiem vidēji 7 dienās pat smagu nekrotisku formu gadījumos. No tā var netieši secināt, ka nelielu devu enterālā barošana papildināta ar sinbiotiskiem/prebiotiskiem efektīvāk par standarta enterālās barošanas formulām pozitīvi ietekmē zarnu trakta perfūziju, baro gļotādu un veicina pilnas kuņģa zarnu trakta funkcijas atjaunošanu.

Viens no būtiskiem enterālo barošanu limitējošiem faktoriem ir paaugstināts intra-abdominālais spiediens. Mūsu pieredze liecina, ka enterālo barošanu nav iespējams nodrošināt, ja intra-abdominālais spiediens ir paaugstināts ilgstoši. Neskatoties uz to, ka sinbiotiku grupā agrīni bija vairāk pacientu ar paaugstinātu intra-abdominālo spiedienu, enterālā barošana bija sekmīga. Tas varētu liecināt par ātrāku kuņģa zarnu trakta funkcijas atjaunošanos un to, ka intra-abdominālā hipertenzija nav vienīgais limitējošais faktors, kas kavē agrīnu enterālās barošanas uzsākšanu. Pretēji tam standarta enterālās barošanas grupā paaugstināts intra-abdominālais spiediens kavēja enterālās barošanas nodrošināšanu un formulu tolerances rādītājiem ir tiešs sakars ar intra-abdominālu hipertensiju, jo augstāks spiediens, jo mazākas iespējas uzsākt adekvātu enterālu barošanu un zemāka maisījumu tolerance. Turpretim nelielie sinbiotiku/prebiotiku maisījumu tilpumi un zemā šo maisījumu koncentrācija ļāva jau ļoti agrīni uzsākt perorālu barošanu un tā bija iespējama pat paaugstināta intra-abdominālā spiediena gadījumos. Tas būtiski paplašina šo maisījumu lietošanas indikācijas, salīdzinot ar standarta enterālās barošanas formulām.

Nozīmīgs enterālās barošanas pretinieku arguments ir iespējamā barošanas formulu stimulējošā ietekmei uz aizkuņģa dziedzera ekzokrīno funkciju, kā rezultātā var palielināties proteolītisko un lipolītisko fermentu sekrēcija veicinot dziedzera pašsagremošanās procesus. Viens no ticamākajiem aizkuņģa dziedzera ekzokrīnās sekrēcijas aktivitātes rādītājiem ir lipāzes aktivitāte asins serumā, kam visos gadījumos

nav tiešas korelācijas ar slimības smagumu. Līdzīgi kā kontroles grupā klīniski nozīmīga lipāzes aktivitātes paaugstināšanās asins serumā sinbiotiku/prebiotiku grupās netika konstatēta. Tas pierāda, ka standarta enterālās barošanas shēmas papildināšana ar sinbiotikiem/prebiotikiem ir racionāla un droša.

## **8.5. OPERATĪVĀ AKTIVITĀTE UN INFEKCIOZO KOMPLIKĀCIJU SKAITS**

Smagam akūtam pankreatītam ir divfāziska klīniskā gaita. Sākotnējā etapā (pirmās divas nedēļas pēc saslimšanas) pacientu prognozi un slimības gala iznākumus nosaka sistēmiskā iekaisuma reakcija un agrīna multiorgānu disfunkcija. Infekcijas pievienošanās un ar to saistītās komplikācijas ir galvenais riska faktors, kas nosaka slimības tālāko gaitu un prognozi vēlīnā etapā (sākot ar 2. nedēļu pēc saslimšanas). Līdz ar to ārkārtīgi būtiski ir vedī kā samazināt nekrožu inficēšanās biežumu. Šobrīd ir publicēti lielu multicentrisku pētījumu rezultāti, kas nav apstiprinājuši antibakteriālas terapijas nozīmi infekciozo komplikāciju samazināšanā. Ir pierādīts, ka statistiski ticami inficēšanās biežumu samazina enterālā barošana, tomēr kopējie rādītāji vēl nav apmierinoši. Infekciozās komplikācija nosaka letalitāti vēlīnā etapā, kas inficētu nekrožu gadījumā sastāda pat 50%. Tas nozīmē, ka ir nepieciešams turpināt meklēt metodes, ar kuru palīdzību var daudz efektīvāk samazināt nekrožu inficēšanā iespējas. Galvenā loma nekrožu infekcijas attīstībā ir zarnu barjerai. Viena no SIRS konsekvencēm ir zarnu trakta disfunkcija, kas izpaužas kā nespēja tolerēt enterālu barošanu un zarnu barjeras zudums. Baktēriju translokācijas rezultātā tās nokļūst apzarna limfmezglos, tad izplatās uz retikulāri endoteliālo sistēmu un visbeidzot nokļūst asins straumē. Klīniski tas izpaužas kā peripankreatiska infekcija un sepse. Ja sākot ar otro saslimšanas nedēļu pacientam var novērot atkārtotu SIRS reakciju un MODS, tad tas netieši liecina par infekcijas pievienošanos.

Otrs būtisks faktors, kas paver vārtus infekcijai ir agrīna operatīva iejaukšanās. Agrīna operatīva aktivitāte pat nekrotisku formu gadījumos nav pieļaujama. Veicot agrīnu operatīvu iejaukšanos un drenējot peripankreatiskas kolekcijas tiek atvērti vārti nozokomiālai ar drenām asociētai infekcijai, kas parasti pievienojas aptuveni ceturtdienā pēc operācijas. Mūsu dati apstiprina, ka sinbiotiku/prebiotiku terapija ir klīniski

efektīva infekcijas profilakses metode par ko liecina statistiski ticama inficēšanās gadījumu skaita samazināšanās, agrīnu operāciju nepieciešamības un arī kopējā operāciju skaita samazināšanās sinbiotiku/prebiotiku grupā. Pretēji tam augstā agrīnā un kopējā operatīvā aktivitāte kontroles grupā saistāma ar izteiktu nekontrolējamu SIRS sakarā konservatīvās terapijas neefektivitāti un lielāku inficēšanās skaitu.

Sakarā ar to, ka sinbiotiku prebiotiku grupās bija ievērojami zemāka operatīvā aktivitāte, ievērojami mazāk novērojām arī sekundāru infekciju, bet, kas ir pats būtiskākais, pat inficētu nekrožu gadījumos enterāla barošana pasargāja no infekcijas ģeneralizēšanās un septicēmijas attīstības. Primāru infekciju incidence statistiski neatšķīrās un visās slimnieku grupās bija neliela. Pat inficētu nekrožu gadījumos pēc operācijas bija iespējams trupināt barošanu pēc iepriekšējās shēmas un atkārtota kuņģa zarnu trakta disfunkcija neatstājās. Jau agrīna SIRS modulēšana un zarnu trakta barjeras funkcijas stiprināšana vēlīni rezultējās samazinātā inficēšanās biežumā un zemākā operatīvās aktivitātes nepieciešamībā.

Mazāks komplikāciju un nekrožu inficēšanās skaits sinbiotiku grupā netieši norāda uz sinbiotiku terapijas spēju modulēt iekaisuma reakciju

## **8.6. GALA IZNĀKUMI UN LETALITĀTE**

Smags akūts pankreatīts ir slimība, kas raksturojas ar komplikētu klīnisko gaitu un pacienta ārstēšanas etapā ir iesaistīti daudzi speciālisti. Ārstēšanas izmaksas ir ievērojamas it īpaši inficētu nekrožu gadījumos, kad pacienti ilgstoši pavada slimnīcā (tai skaitā RITN) un nereti ir nepieciešamas atkārtotas ķirurģiskas iejaukšanās. Kā jau tika minēts iepriekš, savlaicīgai smago, nekrotisko slimības formu atpazīšanai un agrīnai konservatīvai terapijai ir būtiska nozīme slimības tālākās gaitas attīstībā. Enterālā barošana ir ļoti nozīmīga kompleksā akūta pankreatīta terapijas protokola sastāvdaļa.

Agrīnā slimības etapā svarīgi ir nepieļaut ievērojamu SIRS progresu un MODS attīstību. Zarnu trakta funkcijas atjaunošanai un zarnu barjeras, kā arī zarnu trakta tranzīta funkcijas atjaunošanai ir izšķiroša nozīme. Agrīna zarnu trakta funkcijas atjaunošanās ievērojami samazina intraabdominālas hipertensijas attīstības iespējas. Nekomplicēta klīniskā gaita sākotnējā etapā ievērojami samazina infekciozo komplikāciju attīstības

iespējas vēlīnā etapā. Sinbiotiskus/prebiotiskus saņēmušo pacientu grupā statistiski mazāk tika novērotas kardiovaskulāras komplikācijas un pneimoniju attīstība, daudz retāk bija nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās. Pat inficētu nekrožu gadījumā, saglabāta zarnu trakta funkcija pasargāja slimniekus no infekcijas ģeneralizēšanās un septicēmijas attīstības.

RITN pavadīto dienu skaits, kopējais stacionārā pavadīto dienu skaits un letalitāte ir tradicionāli ārstēšanas efektivitātes rādītāji. Jāatzīmē, ka šie rādītāji visās pacientu grupās bija salīdzinoši zemi, taču vislabākie ārstēšanas rezultāti bija pacientiem, kuru enterālās barošanas shēma tika papildināta ar sinbiotiku/prebiotiku piedevām. Samazinoties agrīno komplikāciju un līdz ar to vēlīno septisko komplikāciju skaitam, būtiski samazinājās ārstēšanās ilgums RITN nodaļā un kopējais stacionārā pavadīto dienu skaits. Nelielais nekrožu inficēšanās biežums un tam sekojošā zemā operatīvā aktivitāte ievērojami samazināja ar operāciju saistītu komplikāciju (kuņģa zarnu trakta un aizkuņģa dziedzera fistulas, asiņošana no retroperitoneālās telpas, pēcoperācijas trūču attīstība) attīstības iespējas.

Mūsu pētāmajā populācijā pielietojot agrīnu kompleksu terapiju RITN nodaļā bija iespējams pilnībā novērst agrīnu ar fulminantu MODS asociētu mirstību. Vēlīnā etapā letalitāti noteica infekciozas komplikācijas, taču arī šajā etapā kopējie letalitātes rādītāji visās pacientu grupās ir ļoti zemi. Atzīmējams ir fakts, ka mēs nenovērojām nevienu letālu iznākumu pacientu grupā, kuri saņēma agrīnu sinbiotiku terapiju. Tas nav iepriekš aprakstīts citu autoru publikācijās. Šis pētījums apliecina sinbiotiku pielietošanas priekšrocības pacientiem ar smagu akūtu pankreatītu.

## 9. SECINĀJUMI

1. Agrīna zemas kalorāžas, maza tilpuma imūnmodulējošo substanču nogāde gremošanas traktā pacientiem ar smagu akūtu pankreatītu šķiet racionāla un vienkārši veicama, jo tā būtiski samazina hospitalizācijas ilgumu, infekciozo komplikāciju attīstības risku un letalitāti;



2. Pacienti labi tolerē sinbiotiku piedevas pat neskatoties uz intra-abdominālo hipertensiju;
3. Zarnu trakta barjeras funkcijas uzlabošanās sinbiotiku grupā vieš cerības, ka šī terapija varētu tikt pielietota ar citu akūtu un hronisku ķirurģisku patoloģiju (intraabdominālā infekcija, sepse, iekaisīgas zarnu slimības u.c.) ārstēšanā;
4. Sinbiotikus/prebiotikus saņēmušo pacientu grupā ievērojami samazinājās operatīvā aktivitāte un sekundārās nekrožu inficēšanās risks;
5. Pielietojot šo terapijas veidu, infekciozo komplikāciju skaita samazinājums ir būtisks, taču ir nepieciešams ilgtermiņā apkopot datus, lai precīzi izvērtētu metodes priekšrocības.
6. Agrīna nelielu tilpumu dozēta perorāla vai enterāla barošanas substanču pievade, lai stimulētu zarnu tranzītu un nodrošinātu zarnu trakta funkcijas atjaunošanos ir racionālāka par ceļšanos enterāli pievadīt maksimāli lielu kaloriju daudzumu kritiskiem ķirurģiskiem slimniekiem;
7. Nepieciešami jauni prospektīvi randomizēti multicentriski pētījumi, lai varētu ar atbilstošu statistisku ticamību izpētīt sinbiotiku lomu iekaisuma reakcijas modulēšanā un septisko komplikāciju samazināšanā.

## 10. AUTORA PRAKTISKAIS IEGULDĪJUMS

1. Darba autors ir personīgi veicis visu pētījumā iekļauto pacientu ārstēšanu, izņemot RITN etapu, kad ārstēšana tika saskaņota ar RITN speciālistiem.
2. Katru dienu slimniekiem tika monitorēts intraabdominālais spiediens (minimums 2x dienā), nodrošināta enterālā barošana un izvērtēta barošanas formulu tolerance.
3. Darba autors pats pirmreizēji un atkārtoti (ja bija indikācijas) operēja visus protokolā iekļautos pacientus, nodrošinot arī pārsiešanas un aprūpi pēcooperācijas periodā.
4. Darba autors pats ir apkopojis visus rezultātus un ievadījis tos izveidotajā pacientu datu uzskaites sistēmā



5. Darba autors pats ir veicis visu klīnisko un laboratoro datu analīzi un to statistisko analīzi un interpretāciju.
6. Darba autors sadarbībā ar promocijas darba vadītāju ir sagatavojis sešas tematiskas publikācijas, kuras ir nopublicētas starptautiski citējamos izdevumos.
7. Darba autors sadarbībā ar kolēģiem šobrīd tupina pētījumus smaga akūta pankreatīta pacientu ārstēšanas jomā, izvērtējot dislipidēmijas nozīmi SAP attīstībā un patogēnēzē, kā arī analizējot tēmētu limitētu laparotomiju nozīmi un priekšrocības pār konvencionālām metodēm inficētu nekrožu sanācijā.

### 11. PUBLIKĀCIJAS PAR PĒTĪJUMA TĒMU

1. Plaudis H, Pupelis G. Early Oral Feeding in Patients with Severe Acute Pancreatitis. Double Blind Prospective Randomised Trial. Acta Chirurgica Latviensis, 2008 (8): 48 – 54.
2. Pupelis G, Zeiza K, Plaudis H, Suhova A. Conservative approach in the management of SAP. Eight-year experience in single institution. HPB (Oxford) 2008, 10 (5): 347–355.
3. Pupelis G, Plaudis H, Grigane A, Zeiza K, Purmalis G. Continuous Venovenouse Haemofiltration in the Treatment of SAP: 6-YEAR experience. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2007, 9 (4): 295 – 301.
4. Pupelis G, Snippe K, Plaudis H, Rudakovska M. Early Oral Feeding in Acute Pancreatitis: An Alternative Approach to Tube Feeding. Preliminary report. Acta Chir Belg 2006, 106 (2): 181 – 186.
5. Pupelis G, Snippe K, Plaudis H, Rudakovska M. Increased intra-abdominal pressure: is it of any consequence in severe acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006, 8 (3): 227 – 232.

## 12. KONFERENČU TĒZES PAR PĒTĪJUMA TĒMU

1. H.Plaudis, V.Boka, G.Pupelis. Early Oral Synbiotic/Preiotic Supplements in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis. Double Blind Prospective Randomised Trial. Baltijas ķirurģu Asociācijas Kongress 2009 tēzes, 17 lpp.
2. Pupelis G., Zeiza K., Plaudis H. Conservative approach in the management of SAP. Eight-year experience in single institution. 8-tā Pasaules Hepato-pankreato-biliārās asociācijas konference 2008 tēzes,
3. Plaudis H, Purmalis G, Pupelis G. Role of Synbiotics in the management of patients with severe acute pancreatitis and surgical sepsis: A double blind randomised prospective clinical trial, preliminary report. 11-tā Eiropas Ķirurģu biedrības konference 2007 tēzes, 65 lpp.
4. K.Snipe, G.Pupelis, H.Plaudis, M.Rudakovska. Increased intra-abdominal pressure, is it of any consequence in severe acute pancreatitis. 3-ā Pasaules Intraabdominālā Kompartiment sindroma asociācijas konference 2007 tēzes, 256 lpp.
5. Plaudis H, Pupelis G, Grigane A. Role of Early continuous veno-venouse haemofiltration on development of Septic complications in severe acute pancreatitis. 10-tā Eiropas Ķirurģu biedrības konference 2006 tēzes, 22 lpp.
6. Pupelis G, Purmalis G, Plaudis H, Snipe K, Zeiza K. Early oral feeding in severe acute pancreatitis. 5-tais Baltijas ķirurģu asociācijas kongress 2006 tēzes, 19 lpp.
7. Pupelis G, Plaudis H, Grigane A, Zeiza K, Purmalis G. Continuous Venovenouse Haemofiltration in the Treatment of SAP: 6-YEAR experience. 7-tā Pasaules Hepato-pankreato-biliārās asociācijas konference 2006 tēzes, 6 lpp.
8. H.Plaudis, K.Snipe, M.Rudakovska, G.Pupelis. Application of MODS control clinical protocol in acute necrotising pancreatitis: Five year experience in single institution. 9-tā Eiropas Ķirurģu biedrības konference 2005 tēzes, 53 lpp.
9. K.Snipe, G.Pupelis, H.Plaudis, M.Rudakovska. Increased intra-abdominal pressure, is it of any consequence in severe acute pancreatitis. 6-tā Eiropas Hepato-pankreato-biliārās asociācijas konference 2005 tēzes, 66 lpp.
10. H.Plaudis, M.Rudakovska, K.Snipe, A.Grigane, G.Pupelis. Renal replacement therapy in the treatment of severe acute pancreatitis and surgical sepsis. 8-tā Eiropas ķirurģu asociācijas konference 2004 tēzes,

### 13. ZIŅOJUMI KONGRESOS UN KONFERENCĒS

1. H.Plaudis, V.Boka, G.Pupelis. Early Oral Synbiotic/Preiotic Supplements in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis. Double Blind Prospective Randomised Trial. Baltijas ķirurģu Asociācijas Kongress 2009. Mutisks referāts.
2. Pupelis G., Zeiza K., Plaudis H. Conservative approach in the management of SAP. Eight-year experience in single institution. 8-tā Pasaules Hepato-pankreato-biliārās asociācijas konference 2008. Mutisks referāts.
3. Plaudis H, Purmalis G, Pupelis G. Role of Synbiotics in the management of patients with severe acute pancreatitis and surgical sepsis: A double blind randomised prospective clinical trial, preliminary report. 11-tā Eiropas Ķirurģu biedrības konference 2007. Mutisks referāts.
4. K.Snipe, G.Pupelis, H.Plaudis, M.Rudakovska. Increased intra-abdominal pressure, is it of any consequence in severe acute pancreatitis. 3-ā Pasaules Intraabdominālā Kompartiment sindroma asociācijas konference 2007. Mutisks referāts.
5. Plaudis H, Pupelis G, Grigane A. Role of Early continuous veno-venouse haemofiltration on development of Septic complications in severe acute pancreatitis. 10-tā Eiropas Ķirurģu biedrības konference 2006. Mutisks referāts.
6. Pupelis G, Purmalis G, Plaudis H, Snipe K, Zeiza K. Early oral feeding in severe acute pancreatitis. 5-tais Baltijas ķirurģu asociācijas kongress 2006. Mutisks referāts.
7. Pupelis G, Plaudis H, Grigane A, Zeiza K, Purmalis G. Continuous Venovenouse Haemofiltration in the Treatment of SAP: 6-YEAR experience. 7-tā Pasaules Hepato-pankreato-biliārās asociācijas konference 2006. Mutisks referāts.
8. H.Plaudis, K.Snipe, M.Rudakovska, G.Pupelis. Application of MODS control clinical protocol in acute necrotising pancreatitis: Five year experience in single institution. 9-tā Eiropas Ķirurģu biedrības konference 2005. Stenda referāts.
9. K.Snipe, G.Pupelis, H.Plaudis, M.Rudakovska. Increased intra-abdominal pressure is it of any consequence in severe acute pancreatitis. 6-tā Eiropas Hepato-pankreato-biliārās asociācijas konference 2005. Mutisks referāts.
10. H.Plaudis, M.Rudakovska, K.Snipe, A.Grigane, G.Pupelis. Renal replacement therapy in the treatment of severe acute pancreatitis and surgical sepsis. 8-tā Eiropas ķirurģu asociācijas konference 2004. Mutisks referāts.

#### 14. SVARĪGĀKĀ IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Toh SKC, Phillips S, Johnson CD: A prospective audit against national standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the South of England. *Gut* 2000, 46 (2): 239-243.
2. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, et al: JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006, 13: 10 – 24.
3. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995, 90: 2134-2139.
4. Kazunori T, Tadahiro T, Yoshifumi K, et al: JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006, 13: 42 – 47.
5. Pupelis G, Zeiza K, PlaudisH, Suhova: Conservative approach in the management of SAP. Eight-year experience in single institution. *HPB (Oxford)*. 2008, 10 (5): 347–355.
6. Brantzaeg P, Halstensen TS, Kett K et al: Immunobiology and immunopathology of the human gut mucosa: Humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology* 1989, 97: 1562-1584
7. Werner J, Feuerbach S, Uhl W, Büchler MW: Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut* 2005, 54: 426 – 436.
8. Johnson CD, Abu-Hilal M, Members of British Acute Pancreatitis Study Group. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004, 53: 1340-1344.
9. UK Working Party on Acute Pancreatitis: UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005, 54 (5), Suppl 3: 1–9.

10. Bengmark S, Gianotti L: Nutritional support to prevent and treat multiple organ failure. *World J Surg* 1996, 20: 474-481.
11. Bengmark S: Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut* 1998, 42 (1): 2-7.
12. Sitzmann JV, Steiborn PA, Zinner MJ, Cameron JL: Total parenteral nutrition and alternate energy substrates in treatment of severe acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1989, 168: 311-317.
13. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA: Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997, 84: 1665-1669.
14. Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJD: Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *Am J Gastroenterol* 2002, 97: 2255-2262.
15. Bengmark S: Gut microenvironment and immune function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1999, 2 (1): 83-85.
16. Pupelis G, Selga G, Austrums E, Kaminski A: Jejunal feeding, even when instituted late, improves outcomes in patients with severe pancreatitis and peritonitis. *Nutrition* 2001, 17: 91-94.
17. Eatoc FC, Brombacher GD, Steven A, Imrie CW, McKay CJ, Carter R: Nasogastric feeding in severe acute pancreatitis may be practical and safe. *Int J Pancreatol* 2000, 28: 23-29.
18. Pupelis G, Snippe K, Plaudis H, et al: Early oral feeding in acute pancreatitis: an alternative approach to tube feeding. Preliminary report. *Acta Chir Belg* 2006, 106 (2): 181– 186.
19. Marik PE, Zalago GP: Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ* 2004, 328: 1407-1410.

20. Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJD: Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *The American Journal of Gastroenterology* 2002, 97: 2255–2262.
21. Marik PE, Zaloga GP: Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 2008, 34 (11): 1980–1990.
22. Heyland DK, Novak F, Drover JW, et al: Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001, 22-29, 286 (8): 944-953.
23. Montejo JC, Zarazaga A, López-Martínez J, et al: Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003, 22 (3): 221-233.
24. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ: Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med.* 1999, 27 (12): 2799-2805.
25. Bradley EL 3<sup>rd</sup>: A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993, 128 (5): 586–590.
26. Balthazar EJ, Robinson DL, Meigbow AJ, Ranson JH: Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990, 174: 331-336.
27. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992, 101 (6): 1644–1655.
28. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, et al: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the

- European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998, 26 (11): 1793–1800.
29. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995, 273 (2): 117–123.
  30. Malbrain ML: Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for critical re-appraisal. *Intensive Care Med* 2004, 30 (3): 357–371.
  31. Banks PA, Freeman ML: Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology: Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006, 101 (10): 2379-2400.
  32. Pupelis G, Plaudis H, Grigane A, et al: Continuous veno-venouse haemofiltration in the treatment of SAP: 6-year experience. *HPB* 2007, 9 (4): 295-301.
  33. Isenmann R, Runzi M, Kron M, et al: German Antibiotics in Severe Acute Pancreatitis Study Group. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004, 126 (4): 997–1004.
  34. Pupelis G, Austrums E, Snippe K, Berzins M: Clinical significance of increased intraabdominal pressure in severe acute pancreatitis. *Acta Chir Belg* 2002, 102: 71-74.
  35. Pupelis G, Snippe K, Plaudis H, et al: Early oral feeding in acute pancreatitis: an alternative approach to tube feeding. Preliminary report. *Acta Chir Belg* 2006, 106 (2): 181– 186.
  36. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al: Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008, 23: 371 (9613): 651-659.