

Akutní pankreatitida – validace nové klasifikace na souboru 159 nemocných a prognostické faktory

Katarína Floreánová¹, Petr Dítě², Bohuslav Kianička³, Lenka Dovrtělová⁴, Marie Přecechtělová¹

¹ Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Aleš Hep, CSc.

² Akademické centrum gastroenterologie Interní kliniky LF OU a FN Ostrava, přednosta doc. MUDr. Arnošt Martínek, CSc.

³ Gastroenterologické oddělení II. interní kliniky LF MU a FN U sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

⁴ Katedra podpory zdraví Fakulty sportovních studií MU Brno, vedoucí katedry Mgr. Lenka Dovrtělová, Ph.D.

Souhrn

Úvod: V posledních letech prošla více než 20 let sloužící Atlantská klasifikace akutní pankreatitidy (AP) revizí. Přesto se prognostické ukazatele AP neustále hledají. Naše studie se pokouší zhodnotit odůvodnění 3 nově zavedených stupňů tíže revidované klasifikace akutní pankreatitidy a přínos 2 jednoduchých krevních laboratorních testů jako markerů rizika úmrtí a těžkého průběhu AP. **Metody:** Do studie bylo zahrnuto a sledováno celkem 159 pacientů s AP. Pacienti byli rozděleni do skupin podle Revidované Atlantské klasifikace a jednotlivé skupiny byly hodnoceny podle počtu úmrtí, délky hospitalizace a počtu stavem vyžadovaných intervencí včetně operací pankreatu. Počet leukocytů a distribuční šíře červených krvinek (RDW – red blood cell distribution width) v první den hospitalizace byly hodnoceny z hlediska prognózy AP. **Výsledky:** Podíl úmrtí, délka hospitalizace a počty operací pankreatu se statisticky významně lišily mezi všemi jednotlivými skupinami tíže podle Revidované Atlantské klasifikace. Počty bílých krvinek a RDW v 1. den hospitalizace byly identifikovány jako významné prediktory těžké AP a RDW také jako významný prediktor úmrtí. **Souhrn:** Nově zavedené kategorie lehké, středně těžké a těžké AP podle pravidel Revidované Atlantské klasifikace dobře vystihují prognózu, délku hospitalizace a riziko intervencí u nemocných. Počet bílých krvinek a RDW v první den hospitalizace se jeví jako možný adepot mezi ukazatele k predikci úmrtí a rozvoje těžké formy AP.

Klíčová slova: akutní pankreatitida – Atlantská klasifikace – lehká forma – počet leukocytů – prognostické faktory – RDW – středně těžká forma – těžká forma

Acute pancreatitis – Validation of Revised Atlanta Classification on 159 patients and prognostic factors

Summary

Introduction: In the last few years the Atlanta classification of acute pancreatitis (AP) have been revised. However prognostic markers of AP are still being searched for. The aim of this study is to validate the 3 severity categories proposed by the revised Atlanta classification. We also tried to reevaluate the association between two laboratory markers (leucocyte count and RDW – red cell distribution width) on admission and prognosis of the patients with AP. **Methods:** 159 patients were included into the study. The patients were classified according to revised Atlanta criteria and the subgroups evaluated according to mortality, length of hospital stay and need for interventions. Leucocyte count and RDW on admission was evaluated in the patients. **Results:** All the subgroups of patients were associated with significantly relevant differences in mortality, length of hospital stay and need for operations on pancreas. Leucocyte count and RDW were identified as significant predictors for severe AP and RDW was also identified as significant predictor for mortality in patients with AP. **Conclusion:** New categories of severity as defined by Revised Atlanta classification are describing well the mortality, length of hospital stay and need for interventions in the patients with AP. Leucocyte count and RDW on admission are needed to be confirmed as potential prognostic markers of severity and mortality in AP.

Key words: acute pancreatitis – Atlanta classification – leucocyte count – mild form – moderately form – prognostic factors – RDW – severe form

Úvod

Klasifikace akutní pankreatitidy (AP) je důležitá jak pro klinickou praxi, tak pro účely úspěšného klinického výzkumu, vedoucího k pokroku v diagnostice a také terapii tohoto onemocnění. Ideální klasifikaci by mělo být možné aplikovat na všechny pacienty, měla by reflektovat případné změny v průběhu onemocnění a správně předpovídat prognózu u jednotlivých pacientů [1]. Tak, jak se vyvíjely diagnostické a zejména zobrazovací a endoskopické metody, postupně byly navrhovány klasifikace, které by zohledňovaly také nálezy těchto metod.

Pozorování akutní pankreatitidy spojené s „těžkým“ průběhem při hemoragiích pankreatu a nekróze tukové tkáně popsal jako jeden z prvních Woolsey již v roce 1903 [2]. První dělení akutní pankreatitidy podle závažnosti se ale objevilo teprve v klasifikaci z Cambridge (1983) [3,4]. Těžká AP je zde definována zejména přítomností multiorgánového selhání, zatímco pozdější revize dělení ze sympozií v Marseille a Římě se více zaměřují na lokální komplikace AP [5,6]. Znovu zavedení klinických kritérií do klasifikace tíže akutní pankreatitidy dochází na mezinárodním sympoziu v Atlantě (1992), kde se sešlo 40 odborníků ze spektra 6 lékařských oborů z 15 zemí světa [7]. Těžká akutní pankreatitida byla definována jako přítomnost orgánového selhání nebo přítomnost lokálních komplikací (nekróza, absces, pseudocysta). Lehká AP pak byla definována jako nepřítomnost orgánového selhání a lokálních komplikací.

Původní Atlantská klasifikace sloužila odborníkům v oblasti výzkumu i lékařům 20 let. V posledních letech se ale více začaly projevovat její limity a současně ozývat hlasy k její revizi [8–11]. V první řadě tato klasifikace neposkytovala dostatečně přesný popis patomorfologických nálezů tak, jak je lze popsat na zobrazovacích metodách. Jedna studie hodnotila shodu v popisu morfologických nálezů u AP mezi radiology jako velmi nízkou a následně se rozvinula diskuse o možnostech změny pravidel k popisu lokálních komplikací AP [12,13]. Dále byla publikována studie, která odlišila skupinu pacientů se zvýšenou frekvencí komplikací AP a navazující prodlouženou hospitalizací, avšak s výrazně nižší mortalitou oproti pacientům s těžkou AP, tak jak je popisuje Atlantská klasifikace [9]. Diskuse ohledně možnosti zavedení více kategorií tíže AP tak byla otevřena [11].

Revize Atlantské klasifikace vznikla po několika kolech korekcí iniciálního konceptu na základě připomínek ze strany 11 mezinárodních pankreatologických společností [14]. Šlo o postupnou revizi původního návrhu a postupné budování konsenzu online mezi předními světovými experty v oblasti pankreatologie. Definitivní verze byla publikována v roce 2012.

V oblasti tíže onemocnění **Revidovaná Atlantská klasifikace** zavádí 3 kategorie:

- **lehká akutní pankreatitida** je definována absencí orgánového selhání a absencí jakýchkoliv lokálních či systémových komplikací
- **středně těžká akutní pankreatitida** je podmíněna přítomností tranzientního orgánového selhání (trva-

jícího méně než 48 hod) nebo lokálními či systémovými komplikacemi

- **těžká akutní pankreatitida** je charakterizována přítomností perzistujícího orgánového selhání (> 48 hod)

Orgánové selhání je definováno využitím modifikovaného Marshalova skórovacího systému [15], který posuzuje kardiovaskulární systém, respirační systém a ledvinové funkce. Nově jsou vymezeny pojmy lokálních komplikací a tyto jsou popsány podle kritérií vycházejících z popisu kontrastního CT. Mezi lokální komplikace s pouze tekutinovým obsahem patří akutní peripankreatická tekutinová kolekce (APFC – acute pancreatic fluid collection) a pseudocysta. Obě se vyskytují v terénu intersticiální edematózní pankreatitidy, ale zatímco APFC se vyskytuje v prvních 4 týdnech po začátku AP, pseudocysta je vzácnější oválný útvar s průkaznou stěnou a vyvíjí se teprve po 4 týdnech trvání onemocnění. Tyto je dále potřeba odlišit od kolekcí s různým podílem solidního obsahu: akutní nekrotickou kolekci a walled-off nekrozou. Akutní nekrotická kolekce obsahuje nekrotický materiál a nemá jasně ohraničující stěnu, walled-off nekróza se vyvíjí obvykle teprve po 4 týdnech trvání onemocnění a má jasně definovanou stěnu z reaktivní tkáně. Kolekce se solidním obsahem je někdy ne zcela snadné odlišit od kolekcí s čistě tekutinovým obsahem, proto je k definitivnímu odlišení doporučeno provést vyšetření pomocí dalších zobrazovacích metod (MRI, USG, endosonografické vyšetření) [14]. Průběh akutní pankreatitidy je rozdělen na časnou a pozdní fázi, čímž se snaží reflektovat dvouvrcholovou křivku úmrtnosti na AP [4]. Jednotlivé kategorie závažnosti podle definic původní Atlantské (1992) a Revidované Atlantské (2012) klasifikace porovnává [tab. 1](#).

Současně s revizí Atlantské klasifikace se objevila i jiná konkurující klasifikace akutní pankreatitidy, tzv. Klasifikace založená na determinantech [16]. Tato klasifikace považuje za 2 zásadní „determinanty“ tíže AP jednak orgánové selhání a potom infekci pankreatických nekroz. Vzájemnou kombinací těchto determinant (orgánové selhání – tranzientní/perzistující a nekrózy pankreatu – sterilní/infikované) pak vymezuje 4 kategorie závažnosti akutní pankreatitidy (lehká, středně těžká, těžká, kritická).

Validitu obou navržených systémů je nyní nutno ověřit v prospektivních studiích, které již začaly probíhat a výsledky některých z nich již byly publikovány [17–21]. Validitu jednotlivých kategorií Revidované Atlantské klasifikace se snaží posoudit také naše studie. Pokud je nám známo, jde zatím o první studii tohoto typu v České republice.

Přes veškeré pokroky v diagnostice a léčbě AP stále kolem 10–25 % případů probíhá závažným způsobem s orgánovým selháním a často s fatálním průběhem [22]. Časné odlišení případů s tímto průběhem oproti lehké AP je vitální pro rychlé započetí léčby na jednotce intenzivní péče, protože jakékoliv zpoždění má za vinu nárůst úmrtnosti [23,24]. Veliké úsilí bylo v minulých

Tab. 1. Klasifikace tíže akutní pankreatitidy podle původní a Revidované Atlantské klasifikace

Atlanta 2012	lehká AP	středně těžká AP	těžká AP
orgánové selhání*	ne	tranzientní (do 48 hod)	perzistující (déle než 48 hod)
		a/nebo	
lokální** nebo systémové komplikace***	ne	ano	
Atlanta 1992	lehká AP	těžká AP	
orgánové selhání *	ne	ano	
		a/nebo	
lokální komplikace **	ne	ano	
		a/nebo	
APACHE II $\geq$ 8 nebo Ranson $\geq$ 3	ne	ano	

* dosažení alespoň skóre 2 u jakéhokoliv ze 3 systémů (kardiovaskulární, respirační, renální) podle modifikovaného Marshalova skóre [15]

** akutní peripankreatická tekutinová kolekce, akutní pankreatické nekrózy, pseudocysty, walled-off pankreatické nekrózy

*** exacerbace preexistujícího onemocnění

* šok (systolický TK < 90 mm Hg), plicní nedostatečnost ($\text{PaO}_2 \leq 60$ mm Hg), renální selhání (kreatinin > 177 $\mu\text{mol/l}$ po rehydrataci), GIT krvácení > 500 ml/24 hod

** nekróza, absces, pseudocysta

desetiletích věnováno nalezení prognostických nástrojů sloužících právě k časné identifikaci případů s rozvíjejícím se těžkým průběhem akutní pankreatitidy. Jde o širokou varietu nástrojů od jednoduchých klinických ukazatelů (věk, pohlaví, body mass index – BMI) a běžných či méně používaných laboratorních testů (urea, CRP, krevní obraz, glukóza, prokalcitonin, sérový amyloid A, interleukiny atd), přes komplexní skórovací systémy (Ransonova kritéria, Glasgowské skóre, APACHE II, BISAP atd), často nově navržené [25,26], až po vysoce propracované nástroje biostatistického hodnocení výsledků včetně umělých neuronových sítí [27]. Ideální ukazatel tíže AP by měl být směrodatný v co nejkratší době po objevení se prvních příznaků, dostatečně přesný v odhadu závažnosti a nejlépe univerzálně a snadno dostupný a levný. Přes obrovské úsilí věnované jeho nalezení, ukazatel s právě těmito vlastnostmi se stále hledá.

Metody

V období 1. 1. 2009 až 31. 12. 2010 bylo v FN Bohunice postupně hospitalizováno 159 pacientů s diagnózou akutní pankreatitidy. Diagnóza AP byla stanovena na základě podmínek stanovených Revidovanou Atlantskou klasifikací. U všech pacientů jsme v průběhu hospitalizace zaznamenali do protokolu dostupné informace o průběhu onemocnění, včetně výsledků laboratorních a zobrazovacích vyšetření, počet, typ a výsledek případných intervencí a osud pacienta. Informace o menší části pacientů hospitalizovaných ve FN Brno Bohunice byly vyhledány dodatečně pomocí nemocničního počítačového systému. U zemřelých byla stanovena nejpravděpodobnější příčina úmrtí pomocí pitevního protokolu. Byla zaznamenána délka první hospitalizace a po 36 měsících od začátku první hospitalizace byli pacienti sledováni a zaznamenán průběh včetně řešení případných komplikací sledované ataky AP. Posléze byli

pacienti ohodnoceni co se týče tíže onemocnění, byli zařazeni do jedné z kategorií jak původní Atlantské, tak také Revidované Atlantské klasifikace. Jednotlivé skupiny pacientů byly následně porovnány z hlediska podílu úmrtí, celkové délky hospitalizace u pacientů, u kterých nedošlo k úmrtí, a počtu provedených intervencí (včetně operačních zákroků a endoskopických popř. transkutánních drenáží vyžadovaných stavem pacienta). Pod pojmem operace, či operační terapie se zde uvádí operace pankreatu s laváží a drenáží. Výsledky u jednotlivých podskupin pacientů podle obou klasifikací byly podrobeny statistickému zpracování. K porovnání výsledků a výpočtu statistické významnosti byl použit χ^2 test dobré shody.

Z možných prognostických ukazatelů bylo vybráno BMI a dva jednoduché laboratorní parametry krevního obrazu zaznamenané v 1. den hospitalizace (počet bílých krvinek a distribuční šířka červených krvinek). ROC analýza byla použita k ověření jejich významu ve stanovení prognózy pacienta. Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou. Statistické analýzy byly provedeny pomocí softwaru IBM SPSS Statistics 22.

Výsledky

Ze zařazených 159 pacientů bylo 91 mužů a 68 žen. Základní charakteristiky souboru uvádí tab. 2. Průměrný věk pacientů byl 56 let. Střední délka doby od počátku potíží k hospitalizaci v FN Brno Bohunice byl 1 den. V souboru bylo 35,8 % pacientů s biliární AP a 25,4 % s alkoholickou etiologií AP, jiná etiologie byla určena u 11,7 % a příčina nebyla identifikována u celkem 17 %. Ultrasonografické vyšetření břicha ukázalo viditelné změny pankreatu v prvních dnech hospitalizace pouze u 23 % pacientů. Celkem bylo v souboru 19 úmrtí, to činilo celkovou úmrtnost v souboru 11,95 %. V souboru byl nalezen trend zvyšující se úmrtnosti s věkem.

Tab. 2. Základní charakteristika souboru

pacienti	
počet pacientů	159
věk (roky, SD)	56 (17,8)
muži/ženy	91/68
BMI (kg/m ² , SD)	27,2 (4,7)
počet dnů od počátku příznaků (dny) [#]	1 (0,5–2)
etiologie	
alkoholická	42 (26,4 %)
biliární	57 (35,8 %)
jiné	60 (37,7 %)
terapie	
enterální výživa	68 (42,8 %)
časné ERCP (do 24 hod)	27 (17 %)
operace pankreatu	15 (9,4 %)
ostatní intervence	26 (16,4 %)
- radiologické	22
- endoskopické	3
- jiné	1*
úmrť	
úmrť celkem	19 (11,95 %)
počet úmrtí po operaci pankreatu	7 (47 %)
úmrť do 40 let	0 (0 %)
úmrť 41–60 let	4 (6,7 %)
úmrť nad 60 let	15 (24,2 %)
úmrť alkoholická AP	1 (2,4 %)
úmrť biliární AP	7 (12,3 %)
úmrť jiné AP	11 (18,3 %)

[#] hodnoty uvedeny jako medián (interkvartily)

* Juraszova operace (pseudocysto-gastro-anastomóza)

Příčiny úmrtí

Tab. 3 uvádí stručný přehled příčin úmrtí u pacientů včetně jejich zařazení podle Revidované Atlantské klasifikace. Největší podíl na úmrtích měl rozvoj sepse (celkem 12 úmrtí) ať už z důvodu septických lokálních komplikací AP anebo rozvoje bronchopneumonie či sepse nedefinovaného původu.

Tab. 4 porovnává stručně prognózu u pacientů s operací pankreatu, drenáží a laváží a u pacientů léčených konzervativně a také střední načasování operací. Dva z operovaných pacientů se středně těžkou AP zemřeli, oba do 2 dní po operačním zákroku v důsledku sepse. Z jednotlivých skupin v **tab. 4** se vyjímá vysokou úmrtností skupina konzervativně řešených pacientů s těžkou AP. Po bližším prošetření těchto pacientů ale zjistíme, že 4 zemřelí byli původně přijati v těžkém stavu a léčeni pro multiorgánové selhání, popř. ještě další závažná onemocnění, nicméně diagnóza

Tab. 3. Příčiny úmrtí u pacientů s AP

příčiny úmrtí	počet úmrtí		
	těžká AP*	středně těžká AP*	celkem
orgánové selhání	4	0	4
sepsa			
+ infikované nekrózy	1	2	3
+ neznámého původu	3	2	5
+ bronchopneumonie	3	1	4
ostatní			
+ srdeční selhání	0	1	1
+ plicní embolie	1	0	1
+ pokročilý Ca žlučových cest	0	1	1
	12	7	19

* dle Revidované Atlantské klasifikace (2012)

Tab. 4. Terapie chirurgická vs konzervativní u středně těžké a těžké akutní pankreatitidy dle Revidované Atlantské klasifikace

	středně těžká AP	těžká AP	celkem
operováno	4	11	15
zemřelo	2	5	7
%	50 %	45,50 %	46 70 %
počet dní do 1. operace od počátku příznaků*	33,5 (23,5–47,25)	18 (6–24,5)	
neoperováno	40	10	50
zemřelo	5	7	12
%	12,50 %	70 %	24 %

* hodnoty uvedeny jako medián (interkvartily)

AP u nich byla stanovena teprve z pitevního nálezu. U dalších 2 těchto pacientů se rozvinul perakutní průběh onemocnění a zemřeli do 2 dnů od prvních příznaků.

Atlantská klasifikace 1992

Těžká AP byla identifikována u 57 pacientů a lehká AP byla u 102 pacientů. Mezi oběma skupinami pacientů byly nalezeny statisticky významné rozdíly ve všech 3 výstupových parametrech (úmrtnost, délka hospitalizace přeživších pacientů, počet intervencí).

Revidovaná Atlantská klasifikace 2012

Do kategorie lehké AP bylo zařazeno celkem 94 pacientů, ve středně těžké kategorii bylo 44 pacientů a v kategorii těžké AP 21 pacientů. V podílu úmrtí byl nalezen statisticky významný rozdíl mezi všemi kategoriemi závažnosti celkově i mezi těžkou a středně těžkou AP

Tab. 5. Porovnání výsledků souboru pacientů dle původní i Revidované Atlantské klasifikace

Atlanta (2012)	lehká	středně těžká	těžká	p
N (%)	94 (59,1 %)	44 (27,7 %)	21 (13,2 %)	
střední věk (roky, SD)	55,7 (18)	54,9 (16,8)	56,2 (19,7)	0,99
pohlaví (muži/ženy)	49/45	26/18	16/5	0,126
BMI (kg/m ² , SD)	26,8 (4,9)	27,2 (4,1)	28,8 (5,4)	0,465
etiologie:				
alkoholická	22	14	6	0,383
biliární	38	14	5	
jiné	34	16	10	
úmrtnost (%)	0 (0 %)	7 (15,9 %)	12 (57,2 %)	< 0,001**
nutnost intervencí celkem	0 (0 %)	19 (43,2 %)	12 (57,1 %)	< 0,001*
nutnost operací pankreatu	0 (0 %)	4 (9,1 %)	11 (52,4 %)	< 0,001**
délka hospitalizace přeživších [‡]	11 (9–17)	26,5 (19–36,75)	134,5 (87,5–154,5)	< 0,001**
Atlanta (1992)	lehká	těžká		
N (%)	100 (62,9 %)	59 (37,1 %)		
úmrtnost (%)	0 (0 %)	19 (32,2 %)		< 0,001
nutnost intervencí celkem	0 (0 %)	31 (52,5 %)		< 0,001
nutnost operací pankreatu	0 (0 %)	15 (25,4 %)		< 0,001
délka hospitalizace přeživších [‡]	12 (9–18,75)	32,5 (19,25–74,75)		< 0,001

** statisticky významné rozdíly byly nalezeny mezi všemi kategoriemi závažnosti

* statisticky významný rozdíl byl nalezen mezi lehkou a středně těžkou kategorií závažnosti

[‡] hodnoty uvedeny jako medián (interkvartily)

Tab. 6. ROC analýza pro WBC a RDW při hodnocení těžké AP (Atlanta 1992, Atlanta 2012) a úmrtlosti

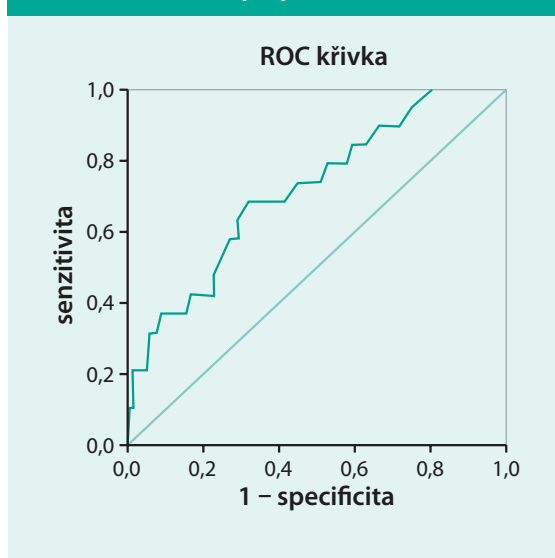
	AUC	95% IS	P	cut off	senzitivita	specifita
těžká AP (Atlanta 1992)						
WBC	0,693	(0,604–0,783)	< 0,001			
RDW	0,698	(0,613–0,784)	< 0,001			
těžká AP (Atlanta 2012)						
WBC	0,734	(0,585–0,883)	0,001	16,25×10 ⁹	76,20 %	76,10 %
RDW	0,707	(0,600–0,814)	0,002			
úmrtí						
RDW	0,716	(0,594–0,837)	0,002	13,25 %	68,4 0%	67,90 %

($p < 0,001$). Délka 1. hospitalizace (u přeživších pacientů) a počet provedených operací pankreatu se rovněž statisticky významně lišily mezi všemi jednotlivými skupinami dle Revidované Atlantské klasifikace. Když jsme porovnali skupiny z hlediska počtu všech provedených intervencí vyžadovaných stavem (zahrnující jak operace pankreatu, tak drenáže pod CT-kontrolou či endoskopické drenáže kolekcí), statisticky významný rozdíl ($p < 0,001$) byl nalezen pouze mezi lehkou a středně těžkou AP. Základní charakteristiky pacientů, které by mohly ovlivnit výslednou prognózu (např. věk, pohlaví, či BMI v jednotlivých skupinách) se mezi jednotlivými

skupinami závažnosti významně nelišily. Souhrn výsledků v jednotlivých kategoriích Atlantské i Revidované Atlantské klasifikace uvádí [tab. 5](#).

Prognostické faktory krevního obrazu v první den hospitalizace

Pomocí ROC analýzy byly jako významné prediktory pro těžkou AP (dle Atlanta 2012) identifikovány počty bílých krvinek (AUC = 0,734; 95% interval spolehlivosti IS 0,585–0,883; $p = 0,001$) a RDW (AUC = 0,707; 95% IS 0,600–0,814; $p = 0,002$), [graf](#). Pro cut off hodnotu počtu bílých krvinek $16,25 \times 10^9$ byla těžká AP (dle Atlanta

Graf. ROC křivka RDW pro predikci úmrtí

2012) předpověděna s 76,2% senzitivitou a 76,1% specifickostí.

RDW bylo pomocí ROC analýzy identifikováno také jako významný prediktor úmrtí (AUC = 0,716, 95% IS 0,594–0,837; $p = 0,002$). Při cut off hodnotě RDW 13,25 % bylo úmrtí předpověděno s 68,4% senzitivitou a 67,9% specifickostí.

BMI se v našem souboru neprojevovalo jako významný prediktor úmrtí či těžké AP.

Souhrn výsledků ROC analýzy ukazatelů krevního oběhu ukazuje tab. 6. ROC křivku RDW pro predikci úmrtí znázorňuje graf.

Diskuse

Již několik let před vznikem Revidované Atlantské klasifikace AP se diskutovalo o možném větším množství podskupin tíže u onemocnění akutní pankreatitidou [8,9]. Několik studií potvrzovalo teorii, že přítomnost či nepřítomnost orgánového selhání hraje zásadní roli v úmrtnosti u AP [8–10]. Revidovaná Atlantská klasifikace reflektující nové poznatky o patogenезi a přirozeném průběhu AP a založená na dosaženém konsenzu mezi experty vyžaduje nyní ověření a validaci v pokud možno prospektivních klinických studiích [28].

Naše studie ukázala signifikantní rozdíly v průběhu a výsledcích u jednotlivých kategorií Revidované Atlantské klasifikace, a to ve všech 3 výstupních parametrech (podíl úmrtí, potřeba intervencí, délka hospitalizace). Rozřazení pacientů mezi jednotlivé kategorie Revidované Atlantské klasifikace v naší studii nečinilo výraznější obtíže, což reflektuje poměrně jasné a jednoduché definování pojmů v nově navržené klasifikaci. Podstatná část pacientů se středně těžkou AP podle revidované klasifikace se rekrutovala z těžké AP dle původní Atlantské klasifikace. Pouze několik těchto pacientů bylo zařazeno pod lehkou AP dle původní

Atlantské klasifikace. To ukazuje na skutečnost, že do Revidované Atlantské jsou nově zařazeni také pacienti s pouhou exacerbací chronického onemocnění vyvolanou AP [14]. Někdy je namítáno, že středně těžká AP dle Revidované Atlantské klasifikace je vlastně směsicí více kategorií, které mohou mít také různou prognózu [29]. Nicméně naše práce stejně jako již několik dalších podporuje odůvodnění této středně těžké kategorie AP, jenž se ve výsledcích dostatečně liší od dalších kategorií této klasifikace [17,18,20,21].

O validaci nové klasifikace a také ve stejné době vzniklé klasifikace založené na determinantech se pokusilo nezávisle na sobě několik prospektivních i retrospektivních studií [17–21] s vesměs velmi příznivým výsledkem vzhledem k oběma klasifikacím. V dřívějších studiích [8,9] bylo zdůrazňováno, že pankreatitida bez rozvoje orgánového selhání s pouze lokálními komplikacemi se liší od lehké AP zejména potřebou delší hospitalizace a vyšší morbiditou, zatímco mortalita zůstává stejně nízká jako u lehké formy AP. V naší studii jsme naopak zaznamenali plynule se zvyšující podíl úmrtí se signifikantními rozdíly v úmrtnosti mezi všemi 3 kategoriemi tíže. Již v kategorii středně těžké AP, při níž se na základě definice nerozvíjí perzistentní orgánové selhání, jsme zaznamenali nezanedbatelných 7 úmrtí, ne všechna úmrtí ovšem souvisela přímo s komplikacemi AP, ale často navazovala na prolongovanou hospitalizaci a pravděpodobně celkové oslabení organismu po prodělané AP. Na místě je proto domněnka, že i AP bez časného rozvoje perzistentního orgánového selhání může nést jisté riziko úmrtí. Několik z nedávno publikovaných studií rovněž popisuje vyšší než nulovou mortalitu u kategorie středně těžké AP [19–21]. Podstatná část úmrtí u nás souvisela se sepsí a infekcemi, ty jsou u akutní pankreatitidy závažnou komplikací ovlivňující prognózu [4,30].

Infikovaná nekróza je jedním z 2 determinantů tíže AP podle Klasifikace založené na determinantech [15]. Tato 4kategorická klasifikace tak dává naroven pankreatitidu s perzistentním orgánovým selháním a AP i zcela bez orgánového selhání, ale s prokázanou infikovanou nekrózou. Zavedení orgánového selhání a infikované nekrózy jako 2 hlavních determinantů pro posuzování tíže vychází z výsledků studií, ve kterých se infikovaná nekróza potvrdila jako faktor zvyšující mortalitu AP a dalších, které potvrzují výrazně vyšší mortalitu u pacientů s přítomností orgánového selhání a infikovanou nekrózou současně [31,32]. Je ovšem možné, že tyto nabízené determinanty tíže jsou také pouze výrazem probíhajícího zánětu pankreatu, anebo že se na prognóze pacienta s AP uplatňují současně více než jenom 2 hlavní determinanty a není jednoduché zhodnotit, jakou měrou se na tíži který z nich kauzálně podílí [33]. Otázkou zatím zůstává, zda si obě nově navržené klasifikace budou konkurovat, anebo je bude možno používat doplňujícím způsobem. Ve studii Nawaze et al se klasifikace založená na determinantech ukázala lepší v predikci počtu vyžadovaných zákroků, zatímco Revidovaná Atlantská

klasifikace lépe předpovídala délku hospitalizace [17]. Vzhledem k tomu, že 4kategorální klasifikace je závislá na stanovení přítomnosti nekróz a jejich infekce, zatímco Revidovanou Atlantskou klasifikaci lze používat dynamicky již od stanovení diagnózy s postupnou reevaluací, domníváme se, že Atlantská klasifikace najde snáze své uplatnění v klinické praxi, zatímco 4kategorální klasifikace by mohla lépe posloužit k řazení a referování pacientů v rámci klinického výzkumu.

Prognostické ukazatele hodnocené naší studií (BMI, leukocyty v 1. den hospitalizace a distribuční šíře červených krvinek v 1. den hospitalizace) jsme vybrali pro jejich jednoduchost, univerzálně běžnou dostupnost a okamžité použití.

Hladina bílých krvinek jako ukazatel tíže AP ať již samostatně či jako součást mnoha skórovacích systémů byla v minulosti použita již několikrát v různých studiích s různými výsledky [34–37]. Leukocyty byly často hodnoceny také zejména jako ukazatelé zvýšené pravděpodobnosti pankreatické/peripankreatické infekce [37,38]. Hladina leukocytů je součástí definice systémové – zánětlivé reakce organismu (SIRS – systemic inflammatory response syndrome), jehož prodloužené trvání podporuje vznik orgánového selhání, a tak její souvislost s horším průběhem AP není překvapující.

Distribuční šíře erytrocytů (RDW – red cell distribution width) reprezentuje variabilitu objemu erytrocytů a jeho referenční meze se pohybují mezi 11 a 14 %. Vyšší hodnoty ukazují na vyšší variabilitu v objemu červených krvinek, jsou ukazatelem míry anizocytózy. RDW je jednoduchý parametr běžně referovaný jako součást rutinního vyšetření krevního obrazu a jeho dosavadní diagnostické využití se vztahovalo téměř výhradně k identifikaci několika typů anémii. V posledních letech se ale stále častěji ve studiích potvrzuje i jako významný nezávislý ukazatel úmrtnosti pacientů se srdečním selháním [39–41], dále jako nespecifický prediktor špatné prognózy u pacientů v intenzivní a poresuscitační péči [42] a také u mnoha dalších onemocnění včetně spojitosti s vyšším rizikem cévní mozkové příhody [43]. Studie Cavusoglu et al ukázala u RDW jeho silnou a na anémii nezávislou předpovědní schopnost zvýšeného rizika úmrtí do 24 měsíců u širokého spektra pacientů, včetně asymptomatických [44]. Patofyziologické mechanismy objasňující tyto souvislosti nejsou zatím z větší části známy. Spekuluje se o účasti zánětu a prozánětlivých interleukinech snižujících odpověď buněk na erytropoetin a o celkových zánětlivých reakcích organismu podléhajících se různými způsoby na supresi erytropoézy celkově, umožňujících tak vyplavení méně zralých a větších retikulocytů do krevního oběhu [41,44,45]. První studie poukazující na spojení hladiny RDW při příjmu s vyšší mortalitou u AP byla publikována Senolem et al v roce 2013 [45], naše výsledky tyto závěry potvrzují. Potencionální možnost využití hladiny RDW k predikci průběhu u pacientů s AP by bylo potřeba ověřit na větších multicentrických prospektivních studiích.

Naše studie zaznamenala několik omezení, která se projevila v metodologii a také výsledcích. Protože se jednalo o sběr dat z jedné nemocnice, která navíc plní funkci terciárního centra, kumulovaly se u nás těžší případy AP a část pacientů byla přeložena k péči z jiných oblastí. K překladi do terciárního centra jsou často vybíráni starší a složitější pacienti. To se projevilo vysokým poměrem těžších forem AP a také vyšším poměrem úmrtí. Menší část pacientů zejména s lehkou AP nepodstoupila vyšetření kontrastního CT břicha, které bylo na uvážení ošetřujícího lékaře a nebylo nutnou součástí diagnózy, proto mohly některé lokální komplikace bez klinických projevů uniknout pozornosti a mohlo tak dojít k chybnému zařazení pacienta do kategorie tíže. Jak bylo poznamenáno výše, data malé části pacientů z oddělení byla posbírána dodatečně retrospektivně a mohlo přitom dojít k úniku některých dat, např. přesné doby trvání orgánového selhání.

Závěr

Jasně zakotvená klasifikace akutní pankreatitidy je důležitým předpokladem pokroku klinického výzkumu v této oblasti a nástrojem pro přesně dané definování stavu a komplikací pacienta při jeho předávání. Nově Revidovaná Atlantská klasifikace akutní pankreatitidy nabízí významné zpřesnění definic a dobře charakterizuje jednotlivé kategorie tíže akutní pankreatitidy. Infekce a septické stavy jsou významnou bezprostřední příčinou úmrtí na akutní pankreatitidu. Další klinické studie jsou vyžadovány k potvrzení významu distribuční šíře červených krvinek a hladiny bílých krvinek, jako možných nástrojů k predikci tíže a úmrtnosti na akutní pankreatitidu.

Literatura

1. Frey CF. Classification of pancreatitis: State-of-the-art, 1986. *Pancreas* 1986; 1(1): 62–68.
2. Woolsey G. VIII. the diagnosis and treatment of acute pancreatitis. *Ann Surg* 1903; 38(5): 726–735.
3. Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut* 1984; 25(7): 756–759.
4. Dítě P, Novotný I, Jelišková M et al. Klasifikace akutní pankreatitidy. *Gastroenterológia pre prax* 2012; 11(2): 82–84.
5. Singer MV, Gyr K, Sarles H. Revised classification of pancreatitis. Report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28–30, 1984. *Gastroenterology* 1985; 89(3): 683–685.
6. Sarles H. Classification and definition of pancreatitis. *Marseilles-Rome* 1988. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13(11): 857–859.
7. Bradley EL. 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.
8. Talukdar R, Clemens M, Vege SS. Moderately severe acute pancreatitis: Prospective validation of this new subgroup of acute pancreatitis. *Pancreas* 2012; 41(2): 306–309.
9. Vege SS, Gardner TB, Chari ST et al. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: A case for revising the Atlanta classification to include “moderately severe acute pancreatitis”. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(3): 710–715.

10. de-Madaria E, Soler-sala G, Lopez-font I et al. Update of the Atlanta classification of severity of acute pancreatitis: Should a moderate category be included? *Pancreatol* 2010; 10(5): 613–619.
11. Petrov MS, Windsor JA. Classification of the severity of acute pancreatitis: How many categories make sense? *Am J Gastroenterol* 2010; 105(1): 74–76.
12. Besselink MGH, van Santvoort HC, Bollen TL et al. Describing computed tomography findings in acute necrotizing pancreatitis with the Atlanta classification: An interobserver agreement study. *Pancreas* 2006; 33(4): 331–335.
13. van Santvoort HC, Bollen TL, Besselink MG et al. Describing peripancreatic collections in severe acute pancreatitis using morphologic terms: An international interobserver agreement study. *Pancreatol* 2008; 8(6): 593–599.
14. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62(1): 102–111.
15. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV et al. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23(10): 1638–1652.
16. Dellinger EP, Forsmark CE, Luyer P et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: An international multidisciplinary consultation. *Ann Surg* 2012; 256(6): 875–880.
17. Nawaz H, Mounzer R, Yadav D et al. Revised Atlanta and determinant-based classification: Application in a prospective cohort of acute pancreatitis patients. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(12): 1911–1917.
18. Acevedo-Piedra NG, Moya-Hoyo N, Rey-Riveiro M et al. New classifications of severity of acute pancreatitis: Validation of determinant-based and revision of the Atlanta classification. *Pancreatol* 2013; 13(4): e2.
19. Thandassery RB, Yadav TD, Dutta U et al. Prospective validation of 4-category classification of acute pancreatitis severity. *Pancreas* 2013; 42(3): 392–396.
20. Talukdar R, Bhattacharyya A, Rao B, et al. Validation of the revised Atlanta definitions of severity of acute pancreatitis: Have all loose ends being tied? *Pancreatol* 2013; 13(4): S6–S7.
21. He WH, Lu NH, Chen YX et al. Analysis of the severity of 932 patients with acute pancreatitis accordance with the revised Atlanta classification. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(4): 679–680.
22. Schütte K, Malfertheiner P. Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22(1): 75–90.
23. Wu BU. Prognosis in acute pancreatitis. *CMAJ* 2011; 183(6): 673–677.
24. Al Mofleh IA. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. *World J Gastroenterol* 2008; 14(5): 675–684.
25. Bota S, Sporea I, Sirli R et al. Predictive factors for severe evolution in acute pancreatitis and a new score for predicting a severe outcome. *Ann Gastroenterol* 2013; 26(2): 156–162.
26. Oskarsson V, Mehrabi M, Orsini N et al. Validation of the harmless acute pancreatitis score in predicting nonsevere course of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2011; 11(5): 464–468.
27. Bartosch-Härlid A, Andersson B, Aho U et al. Artificial neural networks in pancreatic disease. *Br J Surg* 2008; 95(7): 817–826.
28. Gress TM, El-Omar E. Revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis: The editorial perspective. *Gut* 2013; 62(1): 1.
29. Lerch MM. Classifying an unpredictable disease: The revised Atlanta classification of acute pancreatitis. *Gut* 2013; 62(1): 2–3.
30. Lata J, Juránková J, Stibůrek O et al. Probiotika u akutní pankreatitidy – randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojité slepá studie. *Vnitř Lék* 2010; 56(2): 111–114.
31. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009; 96(3): 267–273.
32. Lytras D, Manes K, Triantopoulou C et al. Persistent early organ failure: Defining the high-risk group of patients with severe acute pancreatitis? *Pancreas* 2008; 36(3): 249–254.
33. Bradley EL. Atlanta redux: Revisiting the severity stratification system for acute pancreatitis. *Ann Surg* 2012; 256(6): 881–882.
34. Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB et al. Fatal outcome in acute pancreatitis: Its occurrence and early prediction. *Pancreatol* 2001; 1(3): 237–241.
35. Brisinda G, Maria G, Ferrante A et al. Evaluation of prognostic factors in patients with acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(27): 1990–1997.
36. Azab B, Chainani V, Shah N et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of major adverse cardiac events among diabetic population: A 4-year follow-up study. *Angiology* 2013; 64(6): 456–465.
37. Armengol-Carrasco M, Oller B, Escudero LE et al. Specific prognostic factors for secondary pancreatic infection in severe acute pancreatitis. *Dig Surg* 1999; 16(2): 125–129.
38. Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J et al. Value of routine clinical tests in predicting the development of infected pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42(10): 1256–1264.
39. Means TR. Free and Easy? Red Cell Distribution Width (RDW) and Prognosis in Cardiac Disease. *J Card Fail* 2011; 17(4): 299–300.
40. Allen LA, Felker GM, Mehra MR et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail* 2010; 16(3): 230–238.
41. Föhrhcz Z, Gombos T, Borgulya G et al. Red cell distribution width in heart failure: Prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J* 2009; 158(4): 659–666.
42. Kim J, Kim K, Lee JH et al. Red blood cell distribution width as an independent predictor of all-cause mortality in out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2012; 83(10): 1248–1252.
43. Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *J Neurol Sci* 2009; 277(1–2): 103–108.
44. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A et al. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *Int J Cardiol* 2010; 141(2): 141–146.
45. Senol K, Saylam B, Kocaay F et al. Red cell distribution width as a predictor of mortality in acute pancreatitis. *Am J Emerg Med* 2013; 31(4): 687–689.

MUDr. Katarína Floreánová

✉ floreanova@mail.muni.cz

Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno,
pracoviště Bohunice
www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 15. 4. 2014

Přijato po recenzi 28. 5. 2014