

Ostre Zapalenie Trzustki

lek. Maciej Piwoda

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wstęp | 1 |
| 1 Budowa i topografia trzustki | 2 |
| 2 Fizjologia trzustki | 5 |
| 2.1 Czynność zewnątrzwydzielnicza | 5 |
| 2.1.1 Sok trzustkowy | 5 |
| 2.1.2 Regulacja wydzielania trzustkowego | 6 |
| 2.2 Czynność wewnątrzwydzielnicza | 7 |
| 3 Ostre zapalenie trzustki - definicja i terminologia | 9 |
| 4 Etiologia i patogeneza | 11 |
| 5 Objawy i rozpoznanie | 14 |
| 6 Postępowanie | 19 |
| 6.1 Wczesne leczenie | 20 |
| 6.1.1 Resuscytacja płynowa i leczenie przeciwwstrząsowe . . | 20 |
| 6.1.2 Zwalczanie bólu | 20 |
| 6.1.3 Antybiotykoterapia | 21 |
| 6.1.4 Leczenie żywieniowe | 21 |
| 6.1.5 Leczenie inwazyjne | 21 |
| 6.2 Leczenie późnych powikłań OZT | 21 |
| 7 Rokowanie | 22 |
| 8 Wnioski końcowe | 23 |
| Bibliografia | 24 |

Wstęp

„Acute pancreatitis is the most terrible of all the calamities that occur in connection with the abdominal viscera.”

„Ostre zapalenie trzustki jest najgorszą katastrofą jaka może mieć miejsce w jamie brzusznej”

Sir Berkeley Moynihan¹, 1925

Ostre zapalenie trzustki jest dość złożoną chorobą o bardzo różnorodnym przebiegu klinicznym. Zapadalność w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców mieści się w szerokim zakresie: od ok 6 w Anglii do 80 w USA. Według niektórych badań[1] występuje sezonowość zachorowań. Szczyt zachorowań przypada w okresie wiosny i jesieni. Mężczyźni chorują częściej niż kobiety (prawdopodobnie z powodu częstszego nadużywania alkoholu, który jest jedną z głównych przyczyn ostrego zapalenia trzustki).

U większości pacjentów przebieg choroby jest łagodny. U około 20-30% pacjentów rozwija się jednak ciężka postać choroby, wymagająca pobytu w oddziale intensywnej terapii. Śmiertelność w tych przypadkach jest wysoka i wynosi mniej więcej 30%. Ogólna śmiertelność wśród wszystkich chorych hospitalizowanych wynosi około 10%.

Ostre zapalenie trzustki jako odrębna jednostka chorobowa zostało opisane po raz pierwszy przez szwajcarskiego lekarza Teofila Bonetusa w 1664 roku. Opie i Elliott w 1901 roku stworzyli teorię „wspólnego kanału”, według której głównym mechanizmem ostrego zapalenia trzustki miało być mieszanie się soku trzustkowego z żółcią w drogach żółciowych, a następnie jego zarzucanie do przewodu trzustkowego. Zgodnie z teorią „toksemii enzymatycznej” opracowanej przez Bernarda w 1966 roku enzymy trzustkowe oraz częściowo produkty ich działania, obecne w wysięku otrzewnowym są wchłaniane do krążenia i tą drogą docierając do odległych narządów mogą je uszkadzać.

¹Brytyjski chirurg. W latach 1910-1927 kierował Katedrą Chirurgii Uniwersytetu w Leeds.

Rozdział 1

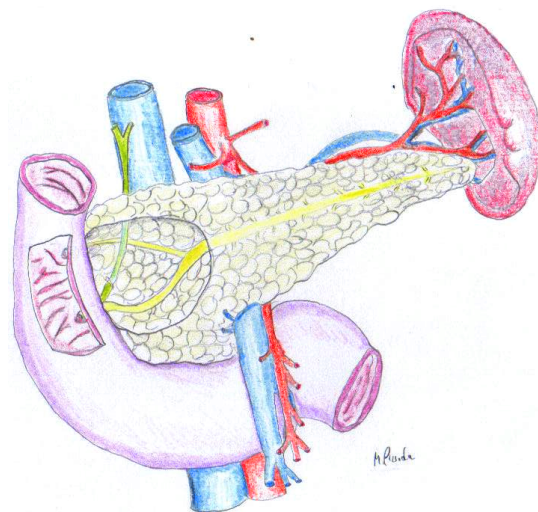
Budowa i topografia trzustki

Trzustka opisana została po raz pierwszy w pierwszej połowie III w.p.n.e przez greckiego lekarza i anatoma Herofilusa. Żyjącemu kilka wieków później Rufusowi z Efezu trzustka przypominała mięsień, dlatego nadał jej nazwę *pancreas* od greckich słów: *παν* (cały) i *κρεας* (mięso), czyli dosłownie: cała z mięsa[4].

Trzustka pełni podwójną funkcję. Jest gruczołem trawiennym i jednocześnie gruczołem wydzielania wewnętrznego. Jest narządem, w którym morfologicznie można wyróżnić szerszy koniec, zwany głową, leżący po prawej stronie kręgosłupa, który łączy się z trzonem za pośrednictwem zwężonego odcinka, zwanego szyją lub cieśnią trzustki. Najniższa część głowy trzustki nazywana jest wyrostkiem haczykowatym. Głowa leży na wysokości I i II kręgu lędźwiowego i jest otoczona pętlą dwunastnicy. Trzon trzustki na górnym brzegu ma zgrubienie, zwane guzem sieciowym. Lewy koniec, wznoszący się ku górze i sięgający włączy śledziony to ogon trzustki. Zarówno głowa, jak i ogon są spłaszczone w płaszczyźnie strzałkowej, natomiast trzon jest trójkątny i posiada trzy powierzchnie: przednią, tylną i dolną oraz trzy brzegi: przedni, górny i dolny. Długość trzustki mieści się w zakresie 12 do 20 cm, masa to około 80 gramów. Jest narządem o miękkiej konsystencji, koloru szaroróżowego.

Głowa i trzon trzustki leżą pozaotrzewnowo, natomiast ogon wewnątrzotrzewnowo, między blaszkami więzadła przeponowo-śledzionowego. Tylna powierzchnia głowy trzustki przylega do prawej żyły i tętnicy nerkowej, żyły czczej dolnej i do żyły wrotnej. Za głową lub w jej miąższu przebiega przewód żółciowy wspólny. Naczynia krezkowe górne biegną za szyją trzustki. Tylna powierzchnia trzonu z kolei przylega do aorty, żyły krezkowej dolnej, żyły śledzionowej, naczyń nerkowych lewych, lewego nadnercza i lewej nerki. Za ogonem trzustki znajduje się natomiast górny biegun nerki lub śledziona. Do powierzchni przedniej głowy przylega poprzecznicca lub też korzeń jej krezki.

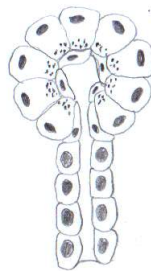
Trzon od przodu pokryty jest otrzewną, tworząc w ten sposób tylną ścianę torby sieciowej, do której w tym miejscu przylega żołądek. Powierzchnia dolna trzonu również pokryta jest otrzewną i za jej pośrednictwem styka się z jelitem czczym. Nad brzegiem górnym trzonu leży pień trzewny, od którego odchodzi tętnica śledzionowa przebiegająca wzdłuż górnego brzegu trzustki, która następnie wraz z żyłą śledzionową przechodzi na powierzchnię przednią ogona. Trzustka jest narządem o budowie zrazikowej. Z każdego zrazika odchodzi krótki przewodzik, uchodzący do przewodu trzustkowego. Przewód ten ma swój początek w ogonie trzustki. Łączy się on z przewodem żółciowym wspólnym i razem z nim uchodzi do dwunastnicy na brodawce większej (Vatera). Z górnej części głowy trzustki powstaje przewód trzustkowy dodatkowy, który czasami uchodzi samodzielnie do dwunastnicy na brodawce mniejszej (Santoriniego), leżącej bardziej dogłowowo w stosunku do brodawki większej. Trzustka w krew zaopatrywana jest przede wszystkim przez górną i dolną tętnicę trzustkowo-dwunastniczą (głowa) i odgałęzienia tętnicy śledzionowej (trzon). Żyły trzustki, odpowiadające tętnicom uchodzą do żyły wrotnej. Włókna autonomiczne układu sympatycznego unerwiające trzustkę pochodzą ze splotu trzewnego lub od splotów naczyniowych tętnic zaopatrujących trzustkę, natomiast unerwienie parasympatyczne pochodzi od nerwu błędnego.



Rysunek 1.1: Topografia trzustki

Trzustka jak wspomniano wcześniej ma budowę zrazikową. Około 85% masy tego narządu stanowią pęcherzyki wydzielnicze. Każdy z pęcherzyków składa się z 20 do 50 nabłonkowych komórek pęcherzykowych, które mają dość charakterystyczny kształt piramidy, u podstawy której położone jest

jądro, a u szczytu znajdują się ziarnistości zymogenowe, których zawartość jest wydzielana do światła pęcherzyka. Wewnątrz pęcherzyka znajdują się również mniejsze, płaskie komórki, które tworzą wyściółkę na powierzchni komórek pęcherzykowych, a następnie przechodzą w komórki kanalików wstawkowych i później przewodów wyprowadzających sok trzustkowy do dwunastnicy. Komórki te wydzielają wodę i elektrolity, głównie wodorowęglany. Z pęcherzyków odchodzą przewody wyprowadzające, które się ze sobą łączą i ostatecznie uchodzą do głównego przewodu trzustkowego.



Rysunek 1.2: Budowa zrazika

W trzustce znajdują się także tzw. wyspy trzustkowe (Langerhansa), czyli skupiska komórek dokrewnych. Stanowią one zaledwie 2% masy mięszu trzustki i choć rozsiane są po całym narządzie, najwięcej ich można znaleźć w obrębie ogona. Są one odpowiedzialne za wydzielanie glukagonu (komórki A), insuliny (komórki B), somatostatyny (komórki D) i polipeptydu trzustkowego (komórki F). Tętniczki doprowadzające krew do wysp Langerhansa rozdzielają się na włosniczki zatokowate, które otaczają komórki wysp, następnie pod postacią mniejszych naczyń włosowatych zaopatrują pęcherzyki wydzielnicze. Stanowi to rodzaj krążenia wrotnego, dzięki któremu krew bogata w hormony trzustkowe dociera do tkanki zewnątrzwydzielniczej.[2][3]

Rozdział 2

Fizjologia trzustki

Trzustka jest narządem pełniącym w organizmie dwie zasadnicze funkcje. Są to:

- funkcja zewnątrzwydzielnicza, polegająca na produkcji soku trzustkowego, niezbędnego do właściwego trawienia pokarmów
- funkcja wewnątrzwydzielnicza, za którą odpowiadają wyspy Langerhansa

[tu schemat trzustka i co wydziela]

2.1 Czynność zewnątrzwydzielnicza

2.1.1 Sok trzustkowy

Sok trzustkowy wydzielany przez trzustkę do dwunastnicy jest płynem izoosmotycznym i zasadowym (pH 8,0-8,5). W jego skład wchodzi enzymy trawiące białka, tłuszcz, węglowodany i kwasy nukleinowe. Oprócz tego zawiera on elektrolity i śluz. Jego dzienna produkcja wynosi od 1 do 4 litrów, w zależności od przyjmowanych pokarmów. Główne aniony soku trzustkowego to jony: wodorowęglanowy (HCO_3^-) i chlorkowy (Cl^-). Dzięki zasadowemu odczynowi neutralizuje on sok żołądkowy, co sprawia, że pH w dwunastnicy jest optymalne do działania enzymów trzustkowych. Jony HCO_3^- produkowane są przez anhidrazę węglanową w komórkach śródpęcherzykowych i komórkach kanalików wyprowadzających. Komórki pęcherzykowe natomiast syntetyzują i wydzielają enzymy trawienne. W ciągu doby produkują ok 40g białka, które jest strawione i następnie wchłonięte w jelitach[2].

Enzymy trzustkowe to w ok. 80% enzymy proteolityczne: trypsyna, chymotrypsyna, karboksypeptydazy A i B oraz elastaza. Enzymy te wydzielane

są w postaci nieaktywnych proenzymów: trypsynogenu, chymotrypsynogenu, prokarbopeptydaz i proelastazy. Pod wpływem enterokinazy, wydzielanej przez komórki nabłonka dwunastnicy proenzymy przekształcane są do aktywnych postaci. Trypsyna również aktywuje inne zymogeny, włącznie z trypsynogenem. Trypsyna i chymotrypsyna są endopeptydazami i trawią białko do oligopeptydów, które są następnie rozkładane do pojedynczych aminokwasów przez egzopeptydazy (karboksypeptydazy i aminopeptydazy) oraz dipeptydazy jelitowe. Składnikiem soku trzustkowego jest także inhibitor trypsyny, zwany SPINK1 (*serine protease inhibitor Kazal type I*).

[schemat z aktywacją proteaz]

Enzymy lipolityczne to: lipaza, fosfolipaza i esterazy. Lipaza wydzielana jest w postaci czynnej i rozkłada ona triacyloglicerole do kwasu tłuszczowego, monoacylogliceroli i glicerolu. Działa ona na pograniczu fazy wodno-tłuszczowej, dlatego do swojego działania wymaga obecności soli żółciowych, które działając jako detergent, przekształcają krople tłuszczu w emulsję. Do właściwego działania lipazy niezbędna jest także kolipaza - oligopeptyd, będący również składnikiem soku trzustkowego, który łącząc się z trzustką zwiększa jej aktywność lipolityczną, chroni ją przed proteolizą, obniża optymalne dla lipazy pH z 8,5 do 6,5. Fosfolipaza jest natomiast wydzielana w postaci nieczynnego prekursora (profosfolipazy), który ulega aktywacji przez trypsynę. Rolą tego enzymu jest rozkład fosfolipidów do kwasów tłuszczowych. Esterazy rozszczepiają estry karboksylowe, takie jak estry cholesterolu i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.

Enzymem glikolitycznym jest α -amylaza, wydzielana w postaci czynnej. Zadaniem jej jest hydroliza wewnętrznych wiązań α -1,4-glikozydowych skrobi, rozkładając ją do maltozy, maltotriozy oraz α -dekstryn. Dalsza hydroliza do cukrów prostych ma miejsce w obrębie rąbka szczoteczki enterocytów przy udziale tam obecnych enzymów.

Pośród pozostałych enzymów soku trzustkowego najważniejsze są enzymy nukleolityczne, czyli rybonukleaza i deoksyrybonukleaza, które hydrolizując wiązania fosfodiesterowe kwasów nukleinowych, rozkładają je na mono- i oligonukleotydy.

2.1.2 Regulacja wydzielania trzustkowego

Wydzielanie trzustkowe rozpoczyna się w chwili spożywania pokarmu. Odpowiedź indukowana posiłkiem składa się z trzech faz: głowowej, żołądkowej i jelitowej. Do struktur neuronalnych sterujących funkcją zewnątrzwydzielniczą trzustki należą: mózg, nerw błędny (jądro grzbietowe), układ współczulny, nerwy jelitowe zaopatrujące trzustkę ze splotów śródściennych żołądka i

dwunastnicy. Hormony wydzielane przez komórki endokryne wysp trzustkowych i jelit odgrywają również ważną funkcję w regulacji czynności trzustki.

Obecność tłuszczów i białka w jelicie jest głównym bodźcem dla wydzielania trzustkowego. Węglowodany indukują słabą odpowiedź, natomiast alkohol może trzustkę stymulować albo hamować. Cholecystokinina i sekretyna są hormonami odpowiedzialnymi za pobudzanie wydzielania soku trzustkowego. Sekretyna jest wydzielana przez komórki S, znajdujące się w górnym odcinku jelita cienkiego, przy $\text{pH} < 4,5$. Pobudza ona komórki przewodów trzustkowych i śródpęcherzykowe do wytwarzania dużych ilości płynu bogatego w wodorowęglany. Cholecystokinina jest natomiast uwalniana z komórek błony śluzowej dwunastnicy w odpowiedzi na pojawienie się w dwunastnicy białek i tłuszczów. Pobudza ona uwalnianie enzymów trzustkowych z komórek pęcherzykowych. Nasila także działanie sekretyny. Cholecystokinina i sekretyna działają na trzustkę pośrednio poprzez wiązanie się z receptorami na włóknach aferentnych nerwu błędnego. Odruchy z nerwu błędnego pełnią ważną rolę w kontroli czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki (szczególnie w fazie głodowej). Liczne odruchy jelitowo-trzustkowe odpowiedzialne są za rozpoczęcie wydzielania trzustkowego, w odpowiedzi na obecność pokarmu w jelicie cienkim.

Niezbędne jest wiele wiadomości na temat hamowania wydzielania soku trzustkowego. Wydaje się, że istotny wpływ może mieć wysoki poziom glukagonu w okresie po posiłku. To samo dotyczy somatostatyny i wazoaktywnego peptydu jelitowego. Przypuszczalnie obecność enzymów trzustkowych w świetle jelita zmniejsza wydzielanie trzustkowe poprzez hamowanie uwalniania cholecystokininy.

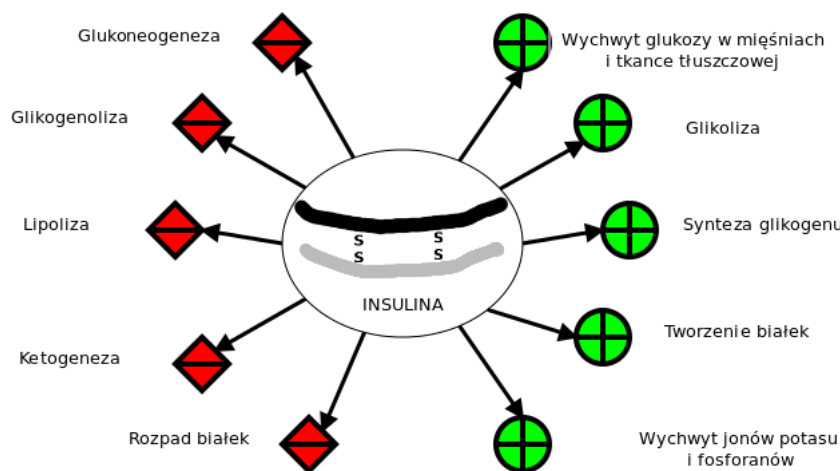
Wydzielanie zymogenów z komórek pęcherzykowych odbywa się na dwa sposoby. Większość z nich uwalnia jest przez błonę szczytową w wyniku stymulacji neurohormonalnej. Około 15% jednak uwalniane jest w sposób konstytutywny, nie tylko przez błonę szczytową, ale także przez część boczno-podstawną błony komórkowej. Tłumaczyć to może fizjologiczną stałą obecność enzymów trzustkowych we krwi.

2.2 Czynność wewnątrzwydzielnicza

Komórki wysp Langerhansa wydzielają hormony regulujące metabolizm węglowodanów, tłuszczów i białek. Hormony te to: insulina, glukagon, somatostatyna, polipeptyd trzustkowy.

Insulina, wytwarzana przez komórki B wysp trzustkowych jest polipeptydem, składającym się z dwóch łańcuchów aminokwasowych: A i B, połączonych mostkami dwusiarczkowymi. Insulina jest hormonem anabolicznym.

Działa przede wszystkim na mięśnie, wątrobę i tkankę tłuszczową. Powoduje nasilenie wychwytu glukozy w tkance tłuszczowej i mięśniach, syntezy glikogenu w wątrobie i miocytach, wychwytu aminokwasów przez mięśnie i wzrost syntezy białek, przy jednoczesnym hamowaniu katabolizmu białkowego. Nasila ona także syntezę kwasów tłuszczowych w adipocytach i hepatocytach, oraz powoduje wzrost aktywności lipazy lipoproteinowej w tkance tłuszczowej. Insulina odpowiedzialna jest także za nasilenie wychwytu jonów potasu i fosforanów oraz hamowanie ketogenezy.



Rysunek 2.1: Działanie insuliny

Glukagon jest polipeptydem produkowanym przez komórki A wysp Langerhansa. Glukagon ma działanie antagonistyczne w stosunku do insuliny. Jego podstawowym działaniem jest zwiększanie stężenia glukozy we krwi. Stymuluje on glikogenolizę w wątrobie, glukoneogenezę, lipolizę i ketogenezę.

Somatostatyna¹ jest polipeptydem wydzielanym przez komórki D. Istnieje ją w dwóch formach: SS14 i SS28, z których ta druga jest bardziej aktywna. Somatostatyna hamuje wydzielanie insuliny, glukagonu i polipeptydu trzustkowego. Wpływa także na perystaltykę, powodując spowolnienie ruchów perystaltycznych w przewodzie pokarmowym. Hamuje również wydzielanie soku żołądkowego, trzustkowego i żółci.

Poliptyd trzustkowy wytwarzany jest w komórkach F wysp trzustkowych. Jego rola nie jest jeszcze dostatecznie poznana. Wiadomo, że obniża stężenie glukozy i aminokwasów we krwi po posiłku. Ponadto zmniejsza wydzielanie trzustkowe, hamuje kurczliwość pęcherzyka żółciowego, pobudza wydzielanie żołądkowe i opóźnia opróżnianie żołądka.

¹Somatostatyna jest wytwarzana także w podwzgórzu jako czynnik hamujący hormon wzrostu (GH-IH).

Rozdział 3

Ostre zapalenie trzustki - definicja i terminologia

Ostre zapalenie trzustki (OZT) jest to ostry stan zapalny będący wynikiem aktywacji trzustkowych enzymów trawiennych w mięszu gruczołu, sąsiadujących tkankach i niekiedy również w odległych narządach. Zmianom lokalnym może towarzyszyć uogólniony odczyn zapalny (SIRS¹) i niewydolność wielonarządowa (MOF²).

Sama choroba jak i jej powikłania mogą przebiegać w bardzo różnorodny sposób, dlatego niezwykle trudne jest ustalenie jednolitej terminologii. Najczęściej używana jest klasyfikacja z Atlanty, która po raz pierwszy ukazała się w 1992 roku. W 2012 roku została ona zrewidowana.

Wyróżnia się obecne dwie fazy zapalenia trzustki: wczesną i późną. Faza wczesna związana jest z SIRS i trwa około tygodnia, choć czasem może ulec przedłużeniu do dwóch tygodni. Faza późna trwa od kilku tygodni do nawet kilku miesięcy i cechuje się objawami ogólnymi trwającego zapalenia, ogólnoustrojowymi i miejscowymi powikłaniami oraz przetrwałą niewydolnością narządową.

Definiuje się trzy stopnie ciężkości ostrego zapalenia trzustki (tabela 1), w zależności od chorobowości i śmiertelności. Jak najszybsze określenie ciężkości choroby jest istotne ze względu na konieczność identyfikacji pacjentów, którzy będą wymagać agresywnego leczenia. Dopiero po upływie 48 godz. jest możliwe odróżnienie ciężkiego od średniego zapalenia trzustki, dlatego wszystkich pacjentów z SIRS należy leczyć jakby mieli ciężką postać OZT.

Ostre zapalenie trzustki można podzielić na dwa typy: śródmiąższowe obrzękowe zapalenie trzustki i martwicze zapalenie trzustki.

¹definicja

²kolejna definicja

| Tabela 1. Stopnie ciężkości ostrego zapalenia trzustki | |
|---|--|
| stopień łagodny | bez niewydolności narządowej i powikłań |
| stopień umiarkowany | przejściowa niewydolność narządowa (<48 godz.) i/lub powikłania miejscowe bądź ogólnoustrojowe |
| stopień ciężki | przetrwiała niewydolność narządowa dotycząca co najmniej jednego układu (>48 godz.) |
| na podstawie: Banks i wsp.[5] | |

U przeważającej części chorych (80-90%) występuje postać łagodniejsza, czyli śródmiąższowe zapalenie trzustki. W badaniach obrazowych widoczne jest zazwyczaj rozlane powiększenie trzustki, wynikające z obrzęku zapalnego. Oprócz tego można również uwidocznnić płyn w okolicy okołotrzustkowej oraz zatarcie struktury i granic miąższu trzustki. Nie występuje natomiast martwica. Ta postać zapalenia trwa około tygodnia.

Martwicze zapalenie trzustki jest bardziej agresywną postacią choroby. Cechuje się obecnością (jak sama nazwa wskazuje) martwicy miąższu trzustki lub okolicznych tkanek. Rozpoznanie tej postaci OZT za pomocą li tylko badań obrazowych może być niezwykle trudne w pierwszym tygodniu choroby. W późniejszym okresie w obrazie TK widoczne są w obrębie trzustki i/lub okolicznych tkanek niejednorodne zbiorniki zawierające składniki lite i płynne. Martwicze zapalenie trzustki można dodatkowo podzielić na jałowe i zakażone. W zakażonym, oprócz utrzymujących się objawów i badań laboratoryjnych wskazujących na infekcję, w obrazie TK można zobaczyć gaz poza światłem jelita - w obrębie trzustki i/lub sąsiadujących tkanek.

Rozdział 4

Etiologia i patogeneza

W krajach rozwiniętych za 75-80% przypadków ostrego zapalenia trzustki odpowiadają alkohol i kamica przewodów żółciowych. Wśród innych, znacznie rzadszych przyczyn należy wymienić: leki (kortykosteroidy, tiazydy, azatiopryna), jatrogenne (ERCP), hiperlipidemia, hiperkalcemia, wady wrodzone (trzustka dwudzielna), choroby dziedziczne (mukowiscydoza, rodzinne ozt), toksyczne (jad skorpiona), pourazowe, niedokrwienne, dysfunkcja zwieracza Oddiego, infekcyjne (świnka, HIV, cytomegalia, Coxackie, salmonelloza, gruźlica, bruceloza, leptospiroza, glistnica), autoimmunologiczne (toczeń rumieniowaty układowy, zespół Sjögrena). W około 10% przypadków ostrego zapalenia trzustki przyczyna jest nieznana.

Ważny jest również wpływ czynników genetycznych, co udowodniono w licznych badaniach w ostatnich latach. Polimorfizm genowy wcześniej wspomnianego inhibitora tripsyny (SPINK1) jest związany z większym ryzykiem wystąpienia tej choroby.[6] Podobnie jak i mutacja w genie białka CTFR¹. [7] Wykazano również związek między polimorfizmem genowym czynnika- α martwicy nowotworu (*tumor necrosis factor* - *TNF- α*) i Hsp70 (*heat shock protein 70*) a większą zachorowalność na ostre zapalenie trzustki.[8]

Jak wspomniano wyżej najczęstszymi przyczynami ostrego zapalenia trzustki są alkohol i kamica przewodów żółciowych. Dokładna patogeneza wciąż nie jest do końca jasna. Wiadomo, że alkohol zwiększa przepuszczalność nabłonka przewodu trzustkowego, dzięki czemu jest on przepuszczalny dla większych cząstek. Tym sposobem enzymy trzustkowe przechodzą do tkanki śródmiąższowej otaczającej przewód i tam wywołują uszkodzenia. Wzrost ciśnienia w przewodzie trzustkowym może być spowodowany wytrącaniem się białek, za co również odpowiada alkohol lub też przez okluzję wywołaną kamcią przewodową, w której ponadto dochodzi do zarzucania żółci, niszczącej nabłonek

¹ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)* - białko budujące kanał chlorkowy, jego nieprawidłowa forma jest przyczyną mukowiscydozy

przewodu.

Niezależnie od przyczyny dominującą rolę w rozwoju choroby pełni trypsyna, której działanie w postaci przedwczesnej aktywacji enzymów trzustkowych prowadzi do samotrawienia trzustki i tkanek okołotrzustkowych. Za aktywację trypsynogenu wewnątrz komórek pęcherzykowych odpowiadać może min. zwiększone stężenie jonów wapnia, czy lizosomalna katepsyna B.[9]

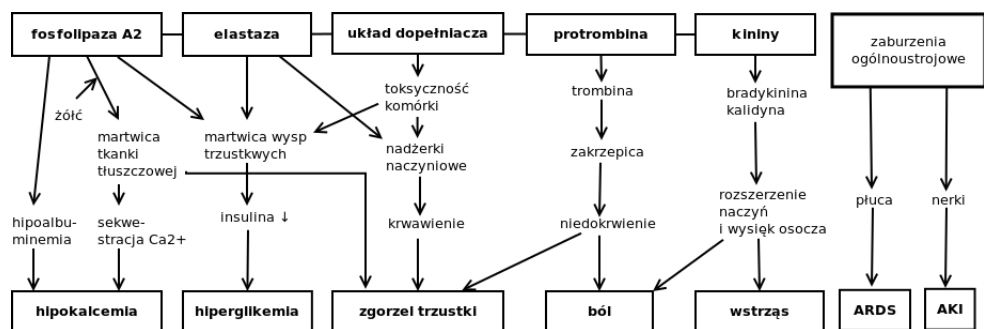
Trzustkowe komórki pęcherzykowe giną w wyniku nekrozy lub apoptozy. W wyniku nekrozy dochodzi lizy komórek i uwalniania zawartości wewnątrzkomórkowej, co prowadzi do wystąpienia reakcji zapalnej. Dochodzi do aktywacji (również wskutek bezpośredniego działania trypsyny) licznych mediatorów zapalnych, układu kinin, dopełniacza, krzepnięcia i fibrynolizy. Neutrofile, makrofagi, limfocyty naciekają podścielisko łącznotkankowe trzustki i po aktywacji stanowią kolejne źródło mediatorów zapalnych. Może to prowadzić do przejścia zlokalizowanego zapalenia w zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (*systemic inflammatory response - SIRS*), z obecnością tych samych zmian w mikrokrażeniu, przepuszczalności śródbłonna i działaniu mediatorów zapalnych jak w sepsie.

W przeciwieństwie do nekrozy, apoptoza nie wywołuje reakcji zapalnej. Komórki są degradowane do pęcherzyków otoczonych błoną komórkową, które są pochłaniane przez makrofagi. Fagocytoza komórek, które uległy apoptozie nie tylko zapobiega miejscowemu zapaleniu, ale powoduje też zwiększoną produkcję interleukiny 10 (*IL-10*), będącą czynnikiem antyzapalnym. W ostrym zapaleniu trzustki o ciężkim przebiegu poziom *IL-10* jest znacznie zmniejszony,[10] natomiast zwiększoną ilość kaspaz, czyli białek odpowiadających za apoptozę obserwuje się w łagodniejszych postaciach tej choroby.[11]

Aktywowane enzymy trzustkowe uszkodzają nie tylko komórki pęcherzykowe, ale również komórki wysp Langerhansa, co przyczynia się do hiperglikemii, powodują nadżerki naczyń z krwawieniem, jak ma to miejsce w krwotocznym zapaleniu trzustki. Dochodzi do powstawania zakrzepów w wyniku aktywacji trombiny i przez to do dalszego powiększania się obszarów martwicy.

Niszczone są również sąsiadujące tkanki. Rozwija się martwica tkanki tłuszczowej z towarzyszącym powstawaniem mydła, w wyniku czego zużywane są jony Ca^{2+} , co może być przyczyną hipokalcemii. Uwolnione kwasy tłuszczowe wiążą się z kolei z jonami Mg^{2+} , powodując hipomagnezemię. Martwica może rozszerzać się również na inne okoliczne narządy. Może dojść do niedrożności i/lub perforacji przewodu pokarmowego, zapalenia otrzewnowej. Objęcie procesem zapalnym okrężnicy może być przyczyną translokacji bakteryjnej i wtórnej infekcji.

Wyciek enzymów do krwi prowadzi do hipoalbuminemii z następczą hipokalcemią, a także do uogólnionego rozszerzania naczyń i tworzenia wysię-



Rysunek 4.1: Patogeneza ostrego zapalenia trzustki

ków (bradykinina, kalidyna), co może prowadzić do wstrząsu. Fosfolipaza A₂ i wolne kwasy tłuszczowe (powstające w wyniku nasilonej lipolizy) niszczą surfaktant nabłonka pęcherzyków płucnych prowadząc w efekcie do hipoksji.

Przyczyny wstrząsu w ostrym zapaleniu trzustki są wielorakie. Początkowo dochodzi, w wyniku miejscowego zapalenia do przemieszczania się płynu w postaci przesięku do przestrzeni zaotrzewnowej i/lub jamy otrzewnowej. Wynikiem niedrożności jelit jest sekwestracja płynu w przewodzie pokarmowym. Deficyt płynowy nasilają wymioty i trudności w przyjmowaniu płynów drogą doustną. Uogólniony proces zapalny (SIRS) powoduje rozszerzenie łożyska naczyniowego i wzrost przepuszczalności naczyń. Hipokalcemia może być przyczyną niewydolności sercowo-naczyniowej.

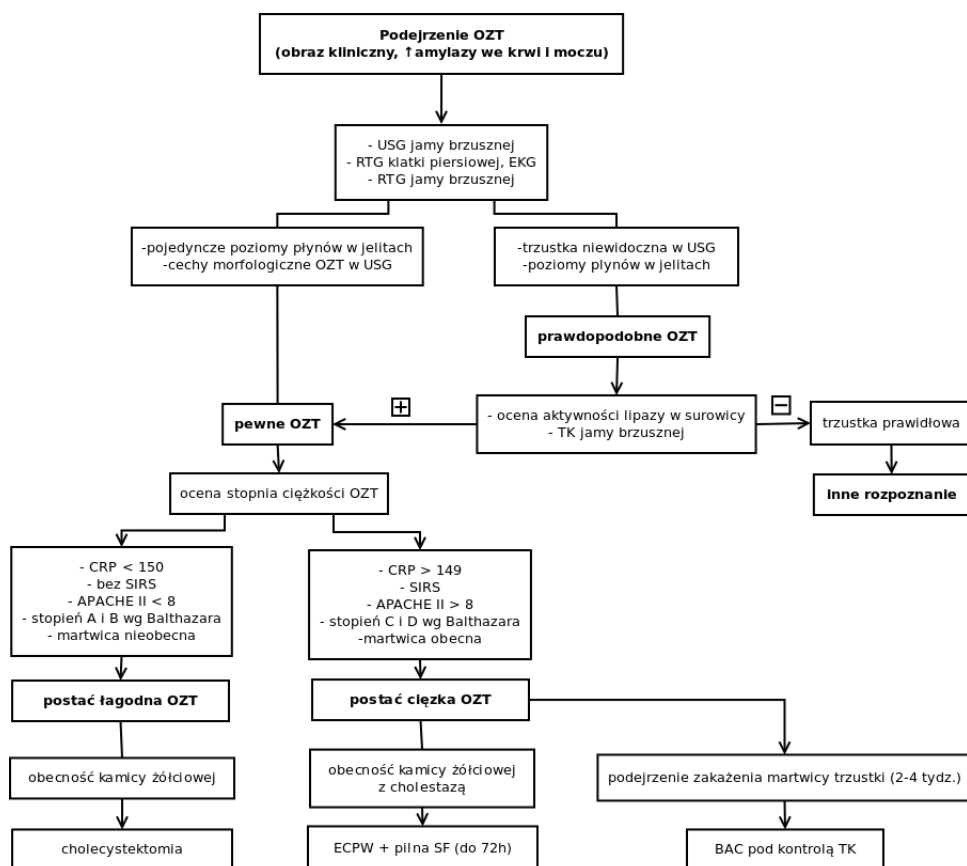
Rozdział 5

Objawy i rozpoznanie

Najbardziej typowym objawem ostrego zapalenia trzustki jest ból brzucha - bardzo silny, zlokalizowany w nadbrzuszu, często promieniujący do kręgosłupa (jest to związane z zaotrzewnowym położeniem trzustki). Bólowi prawie zawsze towarzyszą nudności i nieprzynoszące ulgi wymioty. Dość częstym objawem jest gorączka, która w pierwszym tygodniu jest wynikiem SIRS, a w późniejszym okresie może być objawem infekcji. W przypadku chorób dróg żółciowych obecna może być żółtaczka. W badaniu fizykalnym można stwierdzić objawy otrzewnowe, brak perystaltyki, hipotensję, ściszenie szmerów oddechowych nad płucem (częściej lewym), związane z wysiękiem w jamie opłucnowej, zaburzenia świadomości, będące wynikiem wstrząsu, hipoksemii i endotoksemii oraz różnorodne objawy skórne: zaczerwienienie twarzy (objaw Loefflera), sinica twarzy i kończyn, zasinienia w okolicy pępka (objaw Cullena) lub w okolicy lędźwiowej (objaw Greya-Turnera).

Ostre zapalenie trzustki rozpoznaje się dzięki obecności powyższych objawów i ponad 3-krotnego wzrostu osoczowych poziomów enzymów trzustkowych: amylazy i lipazy. Wysokie stężenie lipazy jest bardziej czułym i swoistym markerem OZT. Poziomy obydwu enzymów zazwyczaj wracają do normy po 2-3 dniach od początku objawów, pomimo trwania choroby. Przez dłuższy czas natomiast utrzymuje się zwiększona aktywność amylazy całkowitej w moczu oraz aktywność izoformy trzustkowej tego enzymu we krwi. W USG jamy brzusznej trzustka, jeśli uda się ją uwidocznić, może być powiększona, jej granice zatarte, a miąższ może być niejednorodny echogenicznie. W RTG klatki piersiowej można zobaczyć niedodmę przypadkową lub wysięk opłucnowy, zazwyczaj po lewej stronie. Zmiany sugerujące obrzęk płuc wskazują na rozwijający się zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS). RTG jamy brzusznej może ukazać poziomy płynów lub rozdęcie pętli jelitowych. Rezonans magnetyczny nie przewyższa TK, dlatego ma zastosowanie w przypadku przeciwwskazań do badania tomograficznego. W MR można

dokładniej zobrazować zbiorniki płynowe, dlatego to badanie jest bardziej przydatne przed zabiegiem chirurgicznym u chorego z martwicą trzustki i przetrwałymi zbiornikami. W ciężkim żółciowym OZT powinno się wykonać endoskopową cholangiopankreatografię wsteczną (ECPW) ze sfinkterotomią, która jest w tym przypadku badaniem nie tylko diagnostycznym, ale i leczniczym. Inne badania obrazowe, z których można skorzystać w diagnostyce OZT to: cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego (MRCP) i endosonografia (EUS).



BAC - biosja aspiracyjna cienkoigłowa, ECPW - endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna, SF - sfinkterotomia

Rysunek 5.1: Algorytm postępowania diagnostycznego w OZT[2]

W rozpoznaniu różnicowym należy wziąć również pod uwagę inne choroby mogące dawać podobne objawy. Wśród nich należy wyróżnić takie stany jak:

- ostre zapalenie wyrostka robaczkowego
- perforacja przewodu pokarmowego
- ostre niedokrwienie jelit

- tętniak rozwarstwiający aorty
- ciąża pozamaciczna
- zawał mięśnia sercowego (ściana dolna)

Złotym standardem w rozpoznawaniu ostrego zapalenia trzustki jest tomografia komputerowa z podaniem środka kontrastującego. Badanie to pozwala również ocenić stopień ciężkości choroby, zgodnie ze skalą Balthazara (tabela nr 2) i wykryć niektóre powikłania. Na podstawie obrazu TK można wyliczyć tzw. tomograficzny wskaźnik ciężkości ostrego zapalenia trzustki (CTSI - CT severity index). Martwicę trzustki na ogół można uwidocznąć w TK dopiero po 72 godzinach od początku choroby, dlatego wcześniejsze badanie może nie dostarczyć wiarygodnych informacji co do stopnia nasilenia zmian martwiczych. Najlepiej wykonać to badanie dopiero po 5-7 dniach od początku choroby, w przypadku gdy istnieją wątpliwości diagnostyczne, objawy kliniczne są bardzo nasilone, w razie braku poprawy po 72 godzinach konwencjonalnego leczenia, w przypadku gdy dochodzi do gwałtownego pogorszenia stanu pacjenta po wstępnej poprawie oraz przy punktacji powyżej 3 punktów w skali Ransona lub powyżej 7 w skali APACHE II.

| Tabela 2. Stopnie TK i tomograficzny wskaźnik ciężkości OZT* (CTSI) | | |
|---|---|--------|
| Stopień | Objawy | Punkty |
| A | prawidłowy obraz trzustki | 0 |
| B | zmiany zapalne ograniczone do trzustki | 1 |
| C | zmiany zapalne w obrębie trzustki i sąsiadujących tkanek | 2 |
| D | bardziej zaawansowane zmiany zapalne obejmujące trzustkę, okoliczne tkanki oraz 1 niewyraźnie odgraniczony zbiornik płynowy okołotrzustkowy | 3 |
| E | mnogie lub rozległe zbiorniki płynu zlokalizowane poza trzustką lub zainfekowany zbiornik płynu | 4 |
| Martwica (%) | | Punkty |
| 0 | | 0 |
| < 33 | | 2 |
| 33 - 50 | | 4 |
| ≥ 50 | | 6 |
| CTSI (0 - 10 pkt) - punktacja TK + punktacja martwicy; wynik ≥7pkt wskazuje na ciężki przebieg i duże ryzyko zgonu | | |
| * stopnie TK określa się na podstawie niewzmocnionego obrazu TK, stopień zaawansowania martwicy po podaniu kontrastu | | |

Wczesna identyfikacja pacjentów z ryzykiem wystąpienia ciężkiego zapalenia trzustki pozwala na dokładne monitorowanie przebiegu choroby, pomaga także w ustaleniu rokowania. Istnieje wiele narzędzi służących do określania

ryzyka u pacjentów z ozt. Należą do nich skala Ransona (tabela nr 3) i Glasgow (tabela nr 4). Pomimo stosunkowo dużej popularności wartość kliniczna, szczególnie w zakresie rokowania jest niewielka.

| Tabela 3. Kryteria Ransona | | |
|--|------------------|--------------|
| Przy przyjęciu do szpitala | | |
| Wiek >55 lat Leukocytoza >16000/mm ³ Glikemia >200 mg/dl (10 mmol/l) LDH >350 j./l AspAT >250 j./l | | |
| W ciągu pierwszych 48 godzin | | |
| Spadek hematokrytu o ponad 10% Wzrost poziomu mocznika o ponad 5 mg/dl Stężenie wapnia <8 mg/dl (2 mmol/l) PaO ₂ <60 mmHg (8 kPa) Niedobór zasad >4 mEq/l Sekwestracja płynów >6 l | | |
| Liczba objawów | Odsetek powikłań | Śmiertelność |
| <2 | <5% | <1% |
| 3-5 | 30% | 5% |
| >6 | 90% | 20% |

| Tabela 4. Skala Glasgow | |
|--|--|
| W ciągu pierwszych 48 godzin | |
| Wiek >55 lat Leukocytoza >15000/mm ³ AspAT >200 j./l LDH >600 j./l Glikemia >180 mg/dl (10 mmol/l) Albuminy <32 g/l Stężenie wapnia <8 mg/dl (2 mmol/l) PaO ₂ <60 mmHg (8 kPa) Stężenie mocznika >45 mg/dl (16 mmol/l) | |
| Obecność 3 lub więcej objawów wskazuje na ciężkie zapalenie trzustki | |

Skala POP (*Pancreatitis Outcome Prediction Score*) jest przydatnym, w szczególności w połączeniu z oceną tomograficzną narzędziem rokowniczym. Oceniane jest 6 parametrów (tj. wiek, MAP, PaO₂/FiO₂, pH krwi, poziom mocznika i wapnia w osoczu), oznaczanych w pierwszych 24 godzinach od

początku choroby. W zależności od ilości punktów można określić ryzyko zgonu.

Obecnie najprzydatniejszą skalą stosowaną w ocenie ciężkości przebiegu ozt jest skala Marshalla (tabela nr 6), opierająca się na założeniu, że najpewniejszym wskaźnikiem ciężkości ostrego zapalenia trzustki jest niewydolność narządowa, która utrzymuje się ponad 48 godzin. Oceniane są trzy najczęściej występujące uszkodzenia narządowe, występujące w przebiegu OZT, czyli niewydolność krążenia, oddechowa i nerek.

Tabela 5. Zmodyfikowana skala Marshalla

| Układ | Punktacja | | | | |
|--|--------------------------|---------------------------------------|---|----------------------|----------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| oddechowy ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) | >400 | 301-400 | 201-300 | 101-200 | ≤ 100 |
| nerki (kreatynina w surowicy)* < $\mu\text{mol/l}$ > < mg/dl > | ≤ 134 $\leq 1,4$ | 134-169 1,4-1,9 | 170-310 1,92-3,5 | 311-439 3,51-4,96 | > 439 >4,96 |
| krążenia (skurczowe ciśnienie tętnicze, mmHg)** | >90 | <90 odpowiedź na resuscytację płynową | <90 brak odpowiedzi na resuscytację płynową | < 90, pH <7,3 | <90, pH <7,2 |
| Wynik ≥ 2 dla któregośkolwiek układu oznacza „niewydolność narządową” | | | | | |
| *punktacja u chorych z istniejącą przewlekłą niewydolnością nerek zależy od stopnia pogorszenia wyjściowej czynności nerek | | | | | |
| **bez wspomagania inotropowego | | | | | |

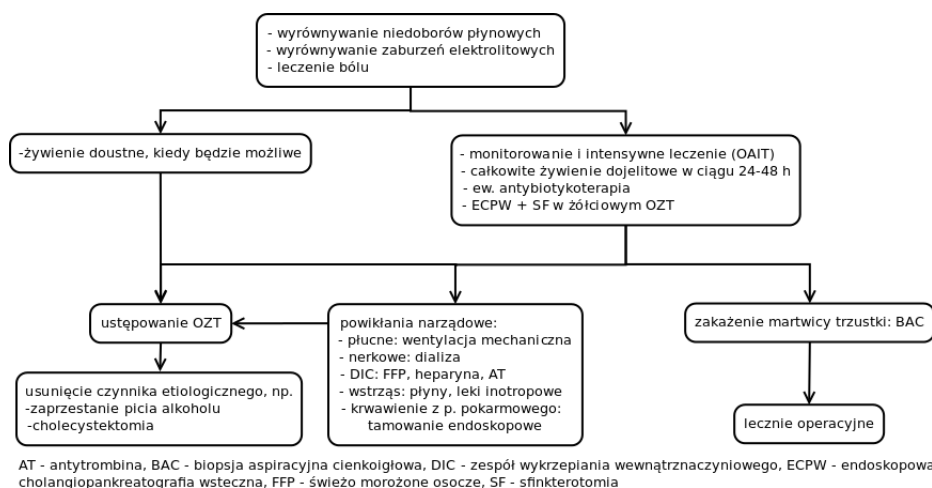
Oczywiście stosowane są również bardziej uniwersalne skale oceny ryzyka i ciężkości stanu pacjenta, w szczególności skala APACHE II (wynik powyżej 8 punktów oznacza ciężkie zapalenie trzustki).

Wszystkie wymienione wyżej narzędzia są używane celem identyfikacji pacjentów z ciężkim OZT, którzy powinni być od początku bardzo intensywnie leczeni i monitorowani. Gdy niewydolność narządowa występuje w przeciągu pierwszych 24 godzin i nie jest wiadome, czy będzie ona przejściowa, czy przetrwała, należy pacjenta traktować jak chorego na ciężką postać zapalenia trzustki. Zalecane jest powtórzenie oceny ciężkości OZT po 24 i 48 godzinach oraz 7 dniach od przyjęcia do szpitala.

Rozdział 6

Postępowanie

Leczenie ostrego zapalenia trzustki jest zachowawcze, z terapią nakierowaną na wyrównywanie zaburzeń występujących w przebiegu choroby. Leczenie przyczynowe obecnie nie jest stosowane, co powinno się zmienić w niedalekiej przyszłości. W terapii ostrego zapalenia trzustki stosuje się: resuscytację płynową, która ma szczególne znaczenie w pierwszym okresie OZT, analgezję, antybiotykoterapię, leczenie żywieniowe, zabiegi endoskopowe oraz leczenie operacyjne.



Rysunek 6.1: Leczenie ostrego zapalenia trzustki

6.1 Wczesne leczenie

6.1.1 Leczenie przeciwwstrząsowe

Niedobory płynowe w początkowym okresie ostrego zapalenia trzustki mogą być znaczne. Wczesna, agresywna płynoterapia jest podstawą właściwego leczenia. Należy monitorować stopień nawodnienia przy pomocy pomiaru diurezy i ośrodkowego ciśnienia żylnego. Nie istnieją badania wskazujące na przewagę koloidów, czy krystaloidów, stosowanych podczas resuscytacji płynowej. Ilość podanych płynów powinna być wystarczająca do uzupełnienia objętości śródnaczyniowej. U najcięższych chorych może być konieczne przetoczenie nawet kilkunastu litrów w ciągu pierwszej doby. Wczesna resuscytacja płynowa zmniejsza ryzyko późniejszych powikłań, takich jak martwica trzustki albo ostra niewydolność nerek. Niestety w związku z większą przepuszczalnością naczyń włosowatych może ona prowadzić do wszystkich tych powikłań, które są związane z obrzękiem śródmiąższowym. Częstość pacjenci wymagają intubacji i wentylacji mechanicznej. Problemem może być również zespół ciasnoty wewnątrzbrzusznej. Ciśnienie śródbrzuszne może być mierzone w pęcherzu moczowym za pośrednictwem cewnika Foleya. Normalnie ciśnienia śródbrzuszne w przybliżeniu odpowiadają ośrodkowemu ciśnieniu żylnemu. Wartości powyżej 20 cm H₂O wskazują na nadciśnienie wewnątrzbrzuszne, a powyżej 30 cm H₂O na zespół ciasnoty wewnątrzbrzusznej, co może wymagać interwencji chirurgicznej.

Należy monitorować stężenie kreatyniny i elektrolitów, glikemię, a także hematokryt i pH krwi. Bezzwłocznie należy rozpocząć suplementację potasu i magnezu. Znaczna hiperglikemia (>250 mg/dl) wymaga podaży insuliny. W przypadku, gdy hematokryt wynosi mniej niż 25% konieczna może być transfuzja masy erytrocytarnej.

W przypadku rozwoju wstrząsu może być konieczne zastosowanie, obok płynów infuzyjnych, amin katecholowych, aby utrzymać średnie ciśnienie tętnicze (MAP) na poziomie zapewniającym odpowiednią perfuzję narządową. W razie objawów wykrzepiania wewnątrznaczyniowego stosuje się osocze, heparynę, antytrombinę. Ostra niewydolność nerek wymaga z kolei zastosowania technik nerkozastępczych.

6.1.2 Zwalczanie bólu

W ostrym zapaleniu trzustki dolegliwości bólowe zazwyczaj są bardzo nasilone, dlatego najlepszym sposobem zapewnienia analgezji jest zastosowanie ciągłej blokady zewnątrzoponowej w odcinku Th4-L1 z użyciem opioidów

lub opioidów z analgetykiem miejscowym. Alternatywnie podaje się opioidy¹ dożylnie, często w formie analgezji kontrolowanej przez pacjenta (PCA). W przypadkach, gdzie dolegliwości bólowe są mniejsze, na ogół wystarcza stosowanie metamizolu.

6.1.3 Antybiotykoterapia

6.1.4 Leczenie żywieniowe

6.1.5 Leczenie inwazyjne

Zabiegi endoskopowe

Leczenie operacyjne

6.2 Leczenie późnych powikłań OZT

¹badania kliniczne nie wykazały, by morfina nasilała objawy zapalne poprzez wpływ na zwieracz Oddiego

Rozdział 7

Rokowanie

Rozdział 8

Wnioski końcowe

Bibliografia

- [1] Numer 7 z Parillo
- [2] Szczeklik & co
- [3] Traczyk
- [4] Bochenek w/g wikipedii
- [5] Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., et al.; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut, 2012; 62: 102–111
- [6] Parillo 38
- [7] Parillo 39
- [8] Parillo 40
- [9] Parillo 21
- [10] Parillo 27
- [11] Parillo 26