

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Současná diagnostika a terapie pankreatitidy
Romana Šimberská

Bakalářská práce
2020

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Romana Šimberská**
Osobní číslo: **C16431**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Název tématu: **Současná diagnostika a terapie pankreatitidy**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Z dostupné literatury uspořádejte základní informace o současných možnostech včasné diagnostiky akutní i chronické pankreatitidy.
2. Podrobněji se zaměřte také na veškeré momentálně dostupné možnosti léčby akutní i chronické pankreatitidy.
3. Aktuální poznatky zpracujte a přehledně uspořádejte.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Pavla Královcová, Ph.D.**

Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **21. prosince 2018**

Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2019**

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2019

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 21.7.2020

.....

Romana Šimberská

PODĚKOVÁNÍ

Tímto bych chtěla poděkovat paní Mgr. Pavle Žákové, Ph.D. za odborné vedení bakalářské práce. Velice si vážím trpělivosti, rad a metod, které vedly k dokončení této práce.

Také bych chtěla poděkovat blízkým za podporu a návrhy na klíčové vyhledávací databáze.

ANOTACE

Bakalářská práce se věnuje problematice onemocnění slinivky břišní s cílem podat nové poznatky o diagnostice a léčbě, zejména se zaměřuje a akutní a chronickou pankreatitidu. Práce popisuje anatomii a fyziologii pankreatu, nejčastější příčiny vzniku onemocnění a nové informace v diagnostice a léčbě zánětů. Tato práce by měla dostatečně informovat čtenáře o onemocnění.

KLÍČOVÁ SLOVA

Slinivka břišní, akutní pankreatitida, chronická pankreatitida, karcinom pankreatu, diagnostika pankreatitidy, terapie pankreatitidy, diabetes

TITLE

Current diagnosis and therapy of pancreatitis.

ANNOTATION

The bachelor's thesis deals with the issue of pancreatic disease in order to provide comprehensive and new knowledge about diagnosis and treatment, especially focusing on acute and chronic pancreatitis. The work describes the anatomy and physiology of the pancreas, the most common causes of the disease and new information in the diagnosis and treatment of inflammation. This work should sufficiently inform the reader about the disease.

KEYWORDS

Pancreas, acute pancreatitis, chronic pancreatitis, pancreatic cancer, diagnosis of pancreatitis, pancreatitis therapy, diabetes.

OBSAH

Seznam obrázků	10
Úvod.....	12
1 Anatomie a fyziologie slinivky břišní	13
1.1 Anatomie	13
1.2 Fyziologie	14
2 Nejčastější onemocnění pankreatu.....	18
2.1 Pankreatitida	18
2.1.1 Akutní pankreatitida	19
2.1.2 Chronická pankreatitida.....	19
2.2 Pankreatická nedostatečnost	20
2.3 Karcinom pankreatu	21
2.4 Diabetes	21
2.4.1 Diabetes I. typu (inzulin-dependentní)	22
2.4.2 Diabetes II. typu (non-inzulin-dependentní).....	22
3 Příčiny pankreatitidy.....	22
3.1 Žlučové kameny.....	22
3.2 Alkohol a kouření	23
3.3 Stravovací návyky.....	24
3.4 Obezita.....	24
3.4.1 Diabetes	25
3.5 Genetické predispozice	25
3.6 Pohlaví, věk, rasa,	26
3.7 Expozice léků.....	26
3.8 Infekční choroby	27
3.9 Oxidativní stres	27
4 Diagnostika pankreatitidy	27

4.1	Zobrazovací metody.....	27
4.1.1	Ultrasonografie.....	27
4.1.2	Počítačová tomografie	28
4.1.3	Magnetická rezonance	28
4.2	Elastografie smykových vln	28
4.3	Laboratoř	29
4.3.1	Sérová amyláza	29
4.3.2	Ionizovaný vápník	30
4.3.3	Elastáza	30
4.3.4	Nové markery.....	31
4.3.5	Další laboratorní testy.....	31
4.4	Zátěžové testy slinivky břišní	32
4.4.1	Dechové testy.....	32
4.4.2	Sérový pankreolauryl test (PLT).....	32
4.5	Endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie	33
4.6	Diagnostika akutní pankreatitidy	33
4.7	Diagnostika pankreatické nedostatečnosti.....	34
4.8	Diagnostika chronické pankreatitidy.....	35
5	Terapie	36
5.1	Terapie pankreatické nedostatečnosti	36
5.2	Terapie chronické pankreatitidy	38
5.2.1	Životospráva	38
5.2.2	Exokrinní nedostatečnost.....	38
5.2.3	Tlumení bolesti.....	38
5.2.4	Endokrinní nedostatečnost.....	39
5.2.5	Invazivní terapie	39
5.3	Terapie akutní pankreatitidy	40
5.3.1	Zavodnění	40
5.3.2	Antibiotika	41
5.3.3	Invazivní terapie	42
5.3.4	Kmenové buňky	42

5.4	Regenerace.....	42
5.4.1	Regenerace endokrinní části	43
5.4.2	Regenerace exokrinní části	44
Závěr		46
Použitá literatura		47
Obrázky		52

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek č.1: Anatomie slinivky břišní	14
na.....	14
Obrázek č.2: Umístění hvězdčovitých buněk.....	15
Obrázek č.3: Histologie pankreatu.....	17
Obrázek č.4: Buněčné zastoupení slinivky.....	18
Obrázek č.5: Chronická pankreatitida.....	20
Obrázek č.6: Ultrazvukové zobrazení žlučnickových kamenů.....	23
Obrázek č.7 Rovnice.....	30
Obrázek č.8: Regenerace endokrinní části.....	44
Obrázek č.9: Regenerace exokrinní části.....	44

Seznam zkratk

ADH	alkohodehydrogenáza
ALDH	aldehyddehydrogenázy
ALT	Alaninaminotransferáza
ALP	Alkalická fosfatáza
AP	akutní pankreatitida
AST	Aspartátaminotransferáza
CO ₂	oxid uhličitý
CP	chronická pankreatitida
CRP	C-reaktivní protein
CT	počítačová tomografie
ELISA	enzymově vázaný imunosorpční test
ERCP	endoskopická retrográdní cholangio-pankreatografie
GMT	Gamaglutamyltransferáza
LFTs	interpretace testů jaterních funkcí
MIR	magnetická rezonance
MSC	mezenchymální kmenové buňky
NDIRS	nedisperzní infračervená spektroskopie
SIRS	syndrom systémové zánětlivé odpovědi
SWE	elastografie smykových vln
ECPW	vyšetření

ÚVOD

Tématem této práce je zpracování nových poznatků v terapii a diagnostice pankreatitidy. Pankreatitida je velice vážné onemocnění slinivky břišní, které je čím dál tím více diagnostikované. Souvislost můžeme hledat i u hojného konzumování alkoholu a špatné životosprávy. Terapie i diagnostika je u tohoto onemocnění stále složitá a méně probádaná. Každým rokem vznikne mnoho nových studií zabývajících se tímto tématem. Bakalářská práce vznikla díky zájmu shromáždit informace ohledně nových poznatků v této problematice.

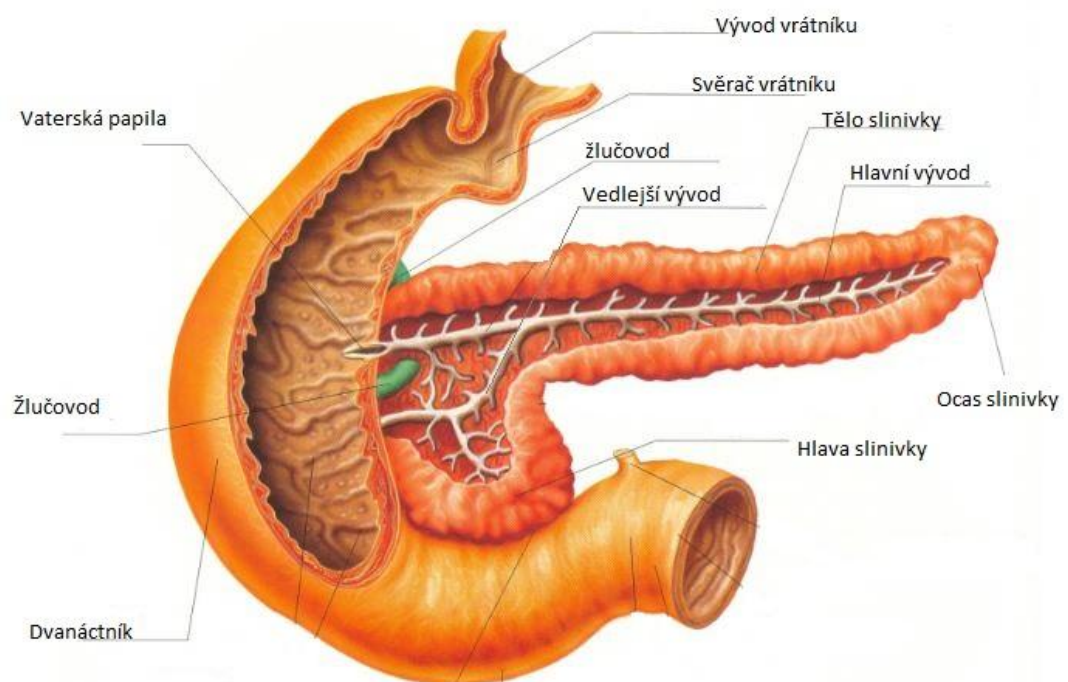
1 ANATOMIE A FYZIOLOGIE SLINIVKY BŘIŠNÍ

1.1 Anatomie

Slinivka břišní je šedo-růžová laločnatá žláza s endokrinní a exokrinní sekrecí, přibližně dlouhá 12-16 cm, o hmotnosti 60-90 g. Je umístěna v zadní části dutiny břišní za žaludkem a pokračuje napříč po zadní stěně břišní, od dvanáctníku až ke slezině. Slinivka břišní, latinsky zvaná: *pankreas* se vyvíjí z ventrálního a dorzálního pupenu entodermu embryonálního duodena. [1], [2], [3]

Slinivka břišní se rozděluje na základní části, hlavu *caput*, tělo *corpus* a ocas *cauda*. *Caput pancreatis*, je rozšířená část zaoblených tvarů, předozadně oploštělá, lokalizovaná před tělem obratle L2, v konkavitě dvanáctníku. *Incisura pancreatis* oděluje hlavu od těla pankreatu. *Corpus pancreatis*, je morfologicky užší než hlava a je umístěna vlevo, přes břišní aortu. *Cauda pancreatis* prochází před levou ledvinou, až ke slezině. Žláza v celé své délce není fyzicky nikde hmatatelná. [1], [2], [3]

Slinivka je spojena s dvanáctníkem pomocí Vaterské papily, kam ústí vývody *ductus pancreaticus major*, hlavní vývod pankreatu a *ductus pancreaticus minor*, přídatný vývod pankreatu. Vývodem procházejícím celou žlázou je *ductus pangeaticus major*, má průměr vývodu 2-3 mm. Táhne se od ocasu až po hlavu a odtud do pars descendens duodeni. *Ductus pancreaticus major* vyústuje do *papilla duodeni major*, spolu s žlučovodem. Vývod je tvořen svěračem z hladké svaloviny. Přídatný vývod *ductus pancreaticus minor* sbírá pouze šťávu z oblasti horní části hlavy. Táhne se nad hlavním vývodem a vyústuje do *papilla duodeni minor*. Přídatný vývod představuje jakousi vedlejší větev hlavního vývodu, která ve 3% případů zcela chybí, či z 5-8% je napojen na hlavní vývod. [1], [2], [3]



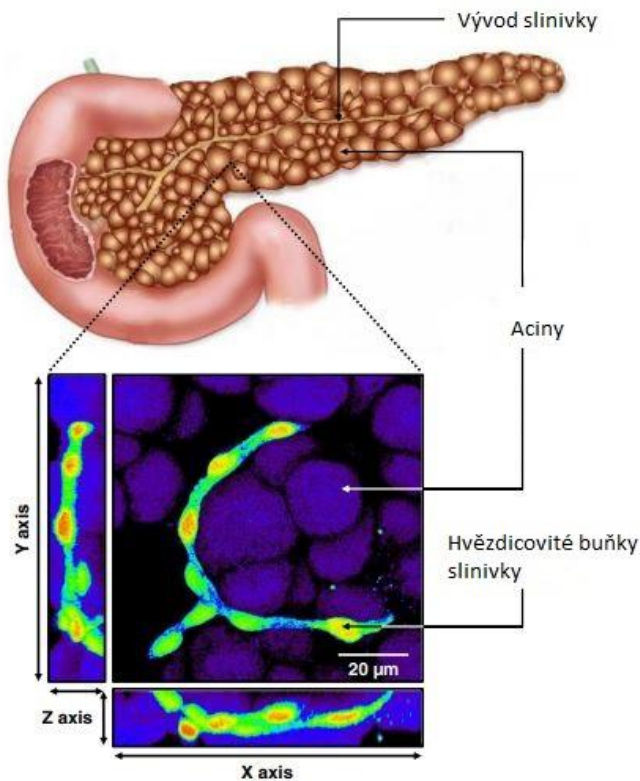
Obrázek č.1 Anatomie slinivky břišní. Upraveno dle [1]

1.2 Fyziologie

Pankreas jako žláza s vnější i vnitřní sekrecí, má dvě hlavní funkce, udržovat glukózu v krvi pomocí hormonů (endokrinní funkce) a produkovat enzymy štěpící potravu (exokrinní funkce). V oblasti acinů se nacházejí buňky nediferencované, které jsou považovány za kmenové buňky pro exokrinní a endokrinní buňky pankreatu. [1], [2], [3]

Slinivka břišní se skládá z několika druhů buněk. Exokrinní funkci zastávají žlázové aciny tvořené serózními buňkami pyramidového tvaru. Buňky produkují denně 1,5-2 l pankreatické šťávy, která obsahuje, bikarbonáty, minerály a trávicí enzymy respektive proenzymy, enzymy v inaktivní podobě. Aktivují se až s přítomností potravy v duodenu. Základní funkce enzymů je štěpení a emulgace tuků. Procesu štěpení a emulgace napomáhá i žaludeční šťáva, která se vměšuje ze žlučníku stejnou papilou v duodenu. Díky enzymům se za fyziologického stavu dokáže vstřebat až 95% tuků a v tucích rozpustných látek. [1], [2], [3]

Nověji popsaným buněčným typem jsou hvězdicovité buňky, které jsou uloženy subaciniárně viz obrázek č.2. Hvězdicovité buňky nebo také Cajalovy buňky byly popsány v roce 2005. Fenotypově jsou podobné spíše intersticiálním buňkám. Procentuelní zastoupení v celé slinivce hvězdicovitých buněk je kolem 3,3%. Jsou v nejužší vzdálenosti s kapilárami aciny a nervovými vlákny. Podle podrobného zkoumání buněk je jejich rozložení spíše síťovitého charakteru. [4]



Obrázek č.2: Umístění hvězdicovitých buněk. Upraveno dle [2]

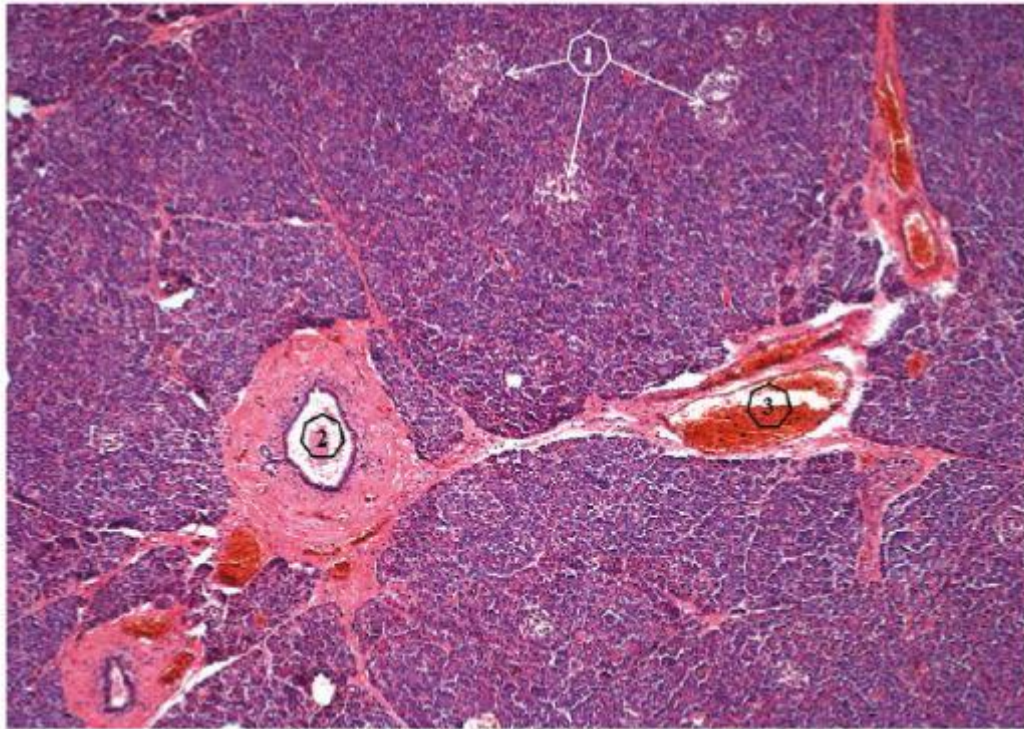
Tyto buňky se nevyskytují pouze v pankreatu, ale i v jiných částí těla, jako například v játrech či ledvinách. Navzdory některým tkáňově specifickým rozdílům jsou hvězdicovité buňky schopny ukládat retinoidy (vitamín A a jeho analogy). Retinoidy ukládají ve formě lipidových kapiček rozptýlených v cytosolu. Hvězdicovité buňky v tomto neaktivovaném stavu mají malou schopnost proliferace a migrace v parenchymu tkání. Při ztrátě retinoidních kapiček a expresi aktinu hladkého svalstva dochází k aktivaci buněk na myofibroblasty. K aktivaci dochází v reakci na zánětlivé nebo karcinogenní procesy. Zanícený pankreat spouští vyplavení aktivačních faktorů, kterými jsou: infiltrační buňky (makrofágy), krevní destičky, binární buňky pankreatu, endoteliální buňky, nebo transformované buňky karcinomu pankreatu. Aktivované hvězdicovité buňky jsou schopny intenzivního šíření a migrace tkání, silně se zapojují do extracelulární matrice a přispívají k remodelaci tkáně. Delší přítomnost aktivova-

ných hvězdicovitých buněk vede k zjizvení tkáně. Buňky se podílejí na fibróze a studie prokázala interakci aktivovaných hvězdicovitých buněk s buňkami karcinomu. [1], [2], [3] [4]

Regulace pankreatické sekrece je řízena nervově a humorálně. Při nervové regulaci parasympatická vlákna bloudivého nervu stimulují pankreatickou sekreci a sympatikus sekreci tlumí. Na humorální regulaci se podílejí sekretin a cholecystokinin, které produkují enteroendokrinní buňky. Sekretin ovlivňuje sekreci pankreatické šťávy a hydrogenuhličitanu, zatímco cholecystokinin stimuluje samotnou tvorbu trávicích enzymů.[1], [2], [3]

Proenzymy trypsinogen a chymotrypsinogen po aktivaci pomocí enterokinázy štěpí bílkoviny na menší složky. Na štěpení cukrů a škrobů, vyjímaje monosacharidů, buňky pyramidového tvaru vytváří pankreatickou amylázu. Pro štěpení tuků produkují lipázu, která rozkládá triacylglyceroly na monoacylglyceroly a mastné kyseliny. Pankreatické enzymy potřebují pro svou účinnost alkalické prostředí, které jim zajišťují Burnnerovy žlázy v duodenu a hydrogenuhličitanové ionty v pankreatické šťávě. Enzymy se dostávají do duodena díky pankreatickým duktům. Vývody z acinů pokračují jako intralobulární a interlobulární, které pak vystupují do hlavních vývodů pankreatu. Vývody pak vyúsťují společně s žlučovodem do *papilla duodeni major*. [1], [2], [3]

Buňky endokrinní funkce pochází z Langerhasových ostrůvků, které mají 0,1-0,5 mm a vyskytují se v přibližném počtu 1-2 miliony. Největší počet je zastoupen v *cauda pancreatis*. Počet ostrůvků tvoří pouze 1,5% zastoupení objemu celé slinivky. Langerhasovy ostrůvky mají průměr asi 0,2mm a jejich hmotnost se pohybuje okolo 1 g. Langerhasovy ostrůvky obsahují několik typů buněk, alfa, beta, gama a delta buňky. Nejpočetněji zastoupené jsou beta buňky, které produkují inzulín a alfa buňky, které produkují glukagon. [1], [2], [3]

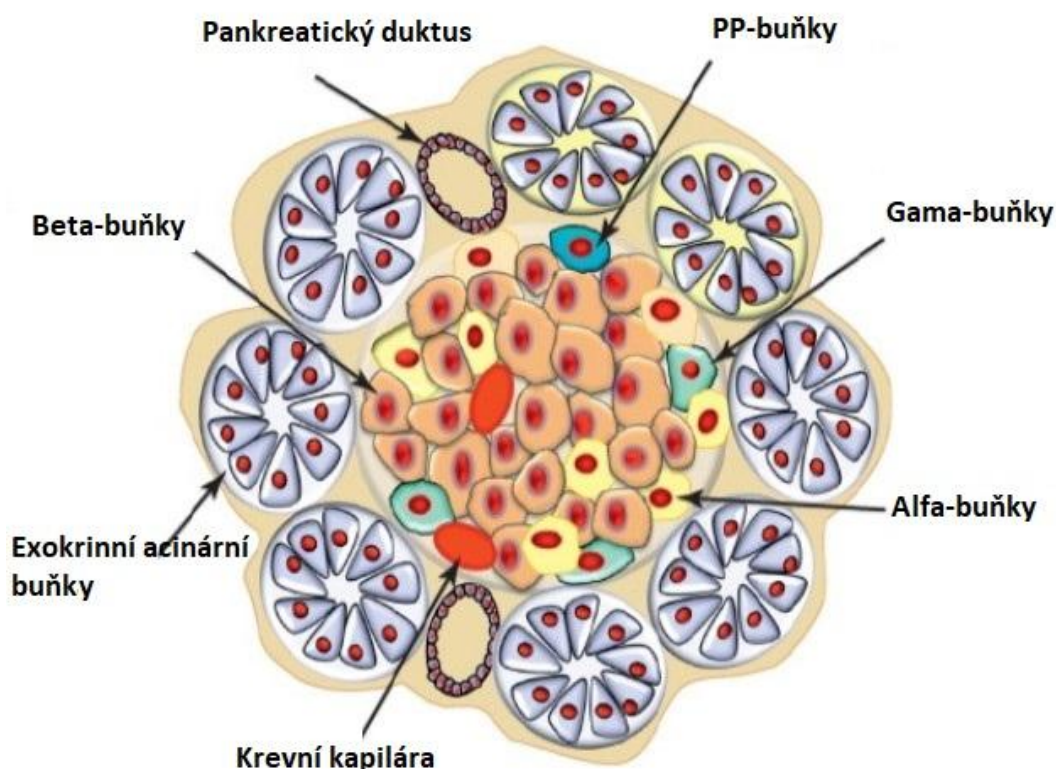


Obrázek č.3: Histologie pankreatu – 1 – Langerhansovy ostrůvky, 2 – interlobulární vývod, 3 – vena. Převzato z (3)

Alfa buňky osídlují hlavně periferii ostrůvků a to z 20%. Buňky, obsahují kulatá uniformní alfa granula, ze kterých je vylučován polipeptidový hormon glukagon. Glukagon zvyšuje hladinu glukózy v krvi. Zvyšuje glykogenolyzu a glukoneogenezi z aminokyselin. Beta buňky zastupují 60-80% množství buněk. Jsou menší a lokalizovány spíše uvnitř ostrůvku. Uvnitř buněk, jsou beta granula, která produkují hormon inzulin. Inzulínu se tvoří zhruba 2 mg za den. Hormon snižuje hladinu glukózy v krvi. Zvyšuje příjem glukózy do orgánu a stimuluje syntézu glykogenu. Přímý vliv na sekreci inzulinu má hladina glukózy v krvi, při jejím zvýšení dojde k sekreci a při snížení k zastavení sekrece. Delta buňky někdy jen D-buňky, jsou situované na periferii společně s alfa buňkami, obsahují větší granula. Granula produkují hormon somatostatin a gastrin, kteří ovlivňují hormony pankreatu. Somatostatin tlumí produkci glukagonu a inzulinu, také snižuje uvolňování růstového hormonu. Dále tlumí sekreci hormonů důležitých pro trávení, jako je například gastrin, sekretin a cholecystokinin. Buněčné zastoupení je krásně vidět na obrázku č.4.[1], [2], [3]

V Langerhansových ostrůvcích se nacházejí i další typy buněk. F buňky někdy také označované PP buňky, které produkují polypeptidy. D1 neboli podtyp delta buněk pomocí svých granul vytvářejí polypeptid, který působí stimulačně na žlázoové buňky, zároveň je veli-

ce podobný vasoaktivnímu intersticiálnímu peptidu. Granula PP buněk vyrábí polypeptid, kterým dokáží tlumit exokrinní sekreci slinivky. [1], [2], [3]



Obrázek č.4: Buněčné zastoupení slinivky. Upraveno dle (4)

2 NEJČASTĚJŠÍ ONEMOCNĚNÍ PANKREATU

2.1 Pankreatitida

Pankreatitida je zánět slinivky břišní. Projevuje se bolestí břicha v oblasti epigastriu a šíří se do obou hypochondrii, až do zad. Bolest se často stupňuje po požití stravy. Nejčastější symptomy hned po bolesti jsou, nauzea, průjemy, zvracení, porucha glukózové tolerance a subikterus. Méně často se objevují symptomy, ascites, hydrothorax, krvácení z horní části trávicího traktu, nebo trombóza portální či lineární vény se vznikem levostranné portální hypertenze. Pankreatitida se často objevuje spolu s žlučovými kameny. Bezbolestná forma bývá pouze u 10% nemocných. Zánět slinivky břišní bývá taktéž prekurzorem karcinomu pankreatu. Bolest vzniká kvůli destrukci parenchymu a proliferaci vaziva a následky s ním spojené.

Hlavním spouštěčem je jídlo, alkohol, nebo poruchy pankreatického sekretu. Pankreatitidu rozdělujeme na akutní a chronickou. Akutní může přecházet v chronickou pankreatitidu a často se tomu tak stává. Pankreatitida bývá doprovázena dalšími poruchami slinivky jako je například diabetus. [5] [6]

2.1.1 Akutní pankreatitida

Nejčastější gastrointestinální onemocnění, které spadá do náhlé příhody břišní. Akutní zánětlivé onemocnění s postižením i okolních orgánů. Život ohrožující onemocnění při kterém dochází k selhání orgánů. Podstatou je samonatravení parenchymu slinivky břišní vlivem předběžné aktivace enzymů. Vzniká rozsáhlé poškození počínaje edémem slinivky, dále krvácením a nekrózou. Akutní zánět slinivky břišní má vysoké procento mortality i morbidit. [5] [6] [7] [8]

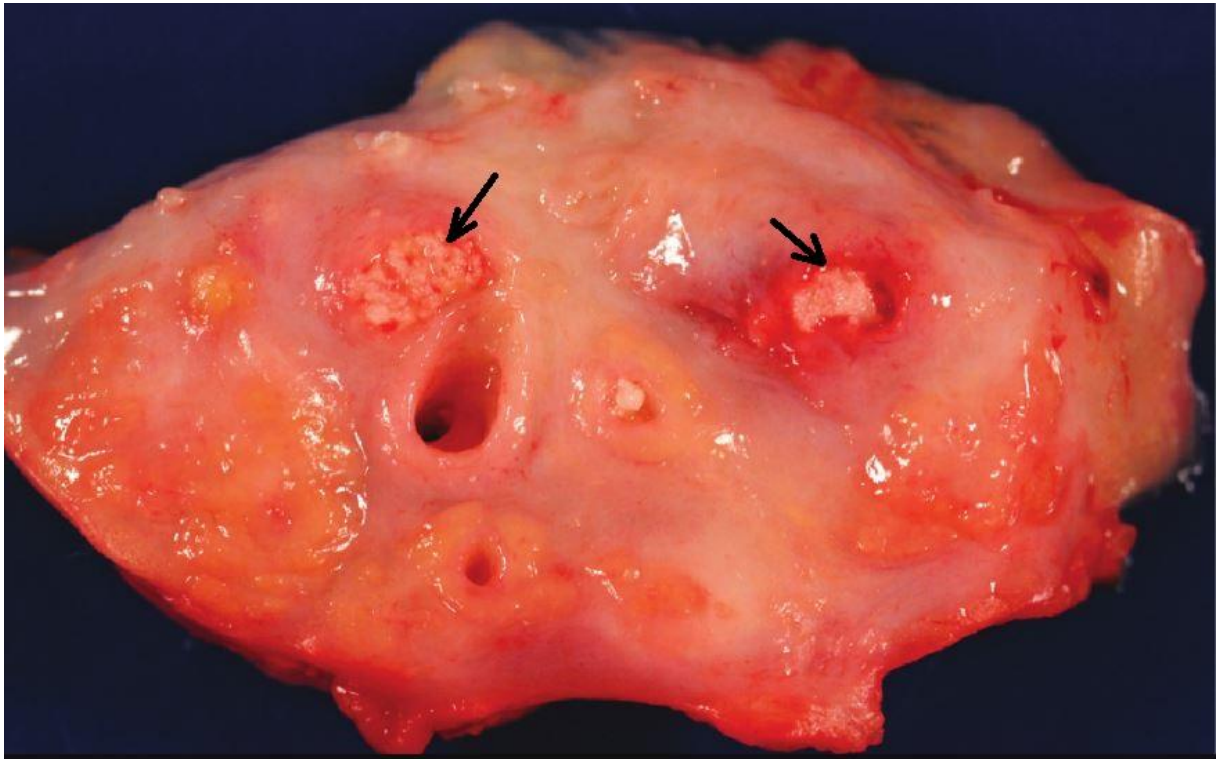
Můžeme ji dále dělit na těžkou a lehkou formu AP. Při těžké formě akutní pankreatitidy vzniká nekróza, abscesy či pseudocysty a následné orgánové selhání. Orgánové selhání je definováno jako šok nedostatečnost plic a ledvin, gastrointestinální krvácení. Dochází i k sekundárním infekcím a systémové zánětlivé odpovědi SIRS. Lehčí forma bývá většinou edematózní. [5] [6] [7] [8]

AP charakterizuje ji bolesti v epigastriu a horním mezogastriu. Bolest v nadbříšku, která se táhne až dozadu k záďům. K odhalení pankreatitidy dochází díky zobrazovacím metodám a laboratorním vyšetření, kde je výrazně zvýšena produkce amylázy a lipázy. Může docházet k morfologickým změnám pankreatu. [5] [6] [7] [8]

2.1.2 Chronická pankreatitida

Progresivní zánětlivé onemocnění, s často komplikovaným průběhem a destrukcí parenchymu pankreatu, včetně fibrózy. Poškozené buňky bývají nahrazené vazivem a to vede ke snížené funkčnosti. Nefunkční vazivo pak nutí žlázu k přestavbě pankreatu. Jednotlivé změny můžou zasahovat i do průchodnosti jednotlivých duktů. Zvyšuje se tak tlak, který způsobuje ischemii tkáně a vznik oxidativního stresu a následnou fibrinogenezi. Postižená žláza a její funkčnost může a nemusí být z počátku klinicky znatelná. Pankreatická sekrece je postižena zejména z hlediska exokrinní funkce, později může být omezena i endokrinní. Největší zásluhu na fibróze mají hvězdčovitě buňky pankreatu. Dochází k tvorbě extracelulární matrix, která vyplňuje intersticiu, kde jsou poškozeny buňky duktů a nepřítomnost binárních buněk.

Dalším hlediskem bývá i úbytek váhy. Hubnutí bývá někdy tak progresivní, že nejde bez zásahu zastavit a dochází tak k malabsorpci živin. Stolice tak bývá mastná jílovitého charakteru. Pokročilý stav bývá provázen i diabetem. [9] [10] [11]



Obrázek č.5: Chronická pankreatitida – normální lobulární žlutohnědý parenchym je nahrazován pevnými bílými pruhy fibrózy viz černé šipky. Převzato z (5)

2.2 Pankreatická nedostatečnost

Exokrinní pankreatickou nedostatečností můžeme rozdělit na lehkou nebo těžkou formu. Důkazem bývá hlavně špatně strávená potrava, vlivem které dochází k hubnutí, nedostatku stopových prvků a vitamínů a dalším břišním nevolnostem. Lehčí formy se vyznačují břišní bolestí, borborygmy a větry. U těžší formy se objevuje neformovaná mastná stolice, kdy i po spláchnutí v toaletní míse zůstává mastný film. Již při 10% poklesu sekrece je nález tuků ve stolici. Při malabsorpci tuků dochází k nedostatku vitamínů rozpustných v tucích jako je vitamín A, D, E a K. Dále má vliv na nedostatek vápníku, kyseliny listové, hořčíku, thiaminu a zinku. Nedostatek vitamínu D pak vede k osteopenii a osteoporóze. V pozdní fázi těžké formy pankreatické nedostatečnosti může docházet i k endokrinní nedostatečnosti pankreatu a metabolickému onemocnění kostí. [5] [12]

Pankreatická nedostatečnost může vyústit v chronickou pankreatitidu a naopak chronická pankreatitida může způsobit pankreatické nedostatečnosti. Nedostatečnost pak může vzniknout vlivem různých onemocnění. [12]

Nedostatečnost může nastat jako důsledek akutní pankreatitidy. Pankreas ztrácí funkční parenchym kvůli nekróze. Následná resekce nekrotické tkáně ubírá pankreatické tkáně. [12]

2.3 Karcinom pankreatu

Hojně zastoupenou nemocí pankreatu je i karcinom. Nejčastějším typem rakoviny slinivky je adenokarcinom. Karcinom, který roste pomalu endokrinním systémem a má za následek vysokou mortalitu. Je to 4. nejagresivnější typ rakoviny s vysokou úmrtností. [1]

Významný vliv pro progresi a vytvoření adenokarcinomu pankreatu, mají hvězdicovité buňky, které jsou po aktivaci fenotypově podobné fibroblastům. Aktivované hvězdicovité buňky asociující s rakovinovými buňkami v nádorovém stromatu. Tyto buňky tvoří stromální kompartment podporující progresi karcinomu a komplikující terapeutickou účinnost. Buňky fibroblastů asociované s rakovinou zvyšují růst karcinomu pankreatu. Přítomnost aktivovaných hvězdicovitých buněk může poukazovat i na metastáze i ve vzdálených lokalitách. Jedna z posledních studií říká, že buňky mohou být i mediátory bolesti. Vlivem nahrazování tkáně nefunkčním vazivem můžou zpustit hvězdicovité buňky nedostatečné prokrvení tkáně. Následkem nedostatečného prokrvení je nedostatek kyslíku a hlavně nedoručení chemoterapeutik na správné místo. Jedna ze studií dokonce prokázala, že aktivované hvězdicovité buňky mohou nádorové metastáze doprovázet na metastatická místa. Velké zapojení hvězdicovitých buněk vedla k zahájení dalších a dalších studií. [1] [4]

2.4 Diabetes

Diabetes je onemocnění spjaté s endokrinní částí pankreatu a to konkrétně s p-buňkami. Vlivem mizení či vymizení Langhersových ostrůvků dochází k snížené sekreci nebo ansekreci inzulínu do krve. Nedostatek inzulínu pak vede k hyperglykémii v krvi. Onemocnění rozdělujeme na hlavní dva druhy, diabetes I. typu (inzulin-dependentní) a diabetes II. typu (non-inzulin-dependentní). [13]

2.4.1 Diabetes I. typu (inzulin-dependentní)

Druh inzulin dependentního diabetu má zhruba jen 5-10% jedinců s prokázaným onemocněním diabetu. Jedná se o autoimunitní onemocnění, podmíněné většinou geneticky, které má za následek destrukci beta-buněk. Imunitní systém těla napadá vlastní beta-buňky pankreatu. Vyskytuje se spíše u mladších lidí. Inzulín není tělem produkován, tudíž je život jedince ohrožený. Tělo tak není schopno zpracovávat glukózu v krvi. Pacient, musí denně užívat inzulinové injekce kvůli přežití. Pacienti jsou náchylnější k onemocnění tepen srdce a periferních cév. [13]

2.4.2 Diabetes II. typu (non-inzulin-dependentní)

Diabetes druhého typu je velice časté onemocnění. Onemocnění vzniká kvůli nedostatečné tvorbě inzulinu, nebo rezistenci buněk na inzulín. Studie prokázaly menší počet ostrůvků beta-buněk, než u zdravých jedinců. Tento druh diabetu je častěji zastoupen, až z 80%. Často se objevuje u obézních lidí. Lze korigovat dietou, řízením hmotnosti nebo cvičením. Pacienti mají vysoké riziko aterosklerózy, hypertenze, obezity a onemocnění ledvin. [13]

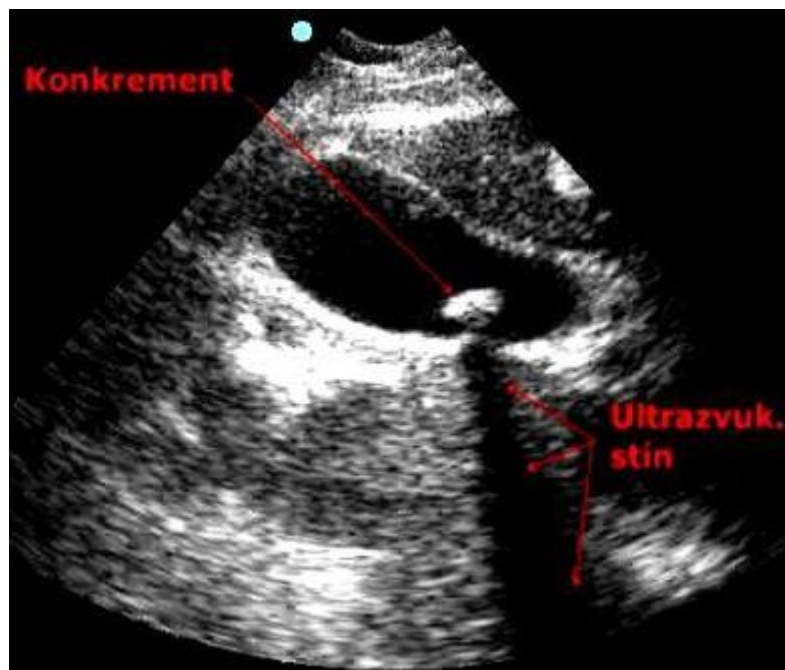
3 PŘÍČINY PANKREATITIDY

Onemocnění je úzce spjato s životosprávou a konzumací alkoholu. Může nastat kvůli špatnému vývoji pankreatu i žlučových cest v době embryonální. Záněty mohou vznikat v různých případech, infekce či traumatech. Významným faktorem příčiny, exokrinní nedostatečnosti je ztráta parenchymu, při fibrózní chronické pankreatitidě, vlivem resekcčních zákroků na pankreatu, pankreatickém karcinomu, nebo abdominální formě cystické fibrózy. Obstrukcí Vaterovy papily dochází k inhibici či inaktivaci sekrece. Nedostatečná stimulace žlázy může vznikat při celiakii, M. Crohnově nemoci, u diabetu, nebo acidémii žaludku, kdy nejsou pankreatické enzymy, kvůli nedostatečně alkalickému prostředí aktivovány. Celiakie zvyšuje riziko pankreatitidy přibližně trojnásobně. [14] [15] [16]

3.1 Žlučové kameny

Žlučové kameny jsou nejčastější příčinou vzniku akutní pankreatitidy. Kameny ve žluči vznikají supersaturací žluči cholesterolem. Nejčastější příčinou žlučových kamenů, je špatný poměr složek žluči. Skládají se z bilirubinu, žlučových kyselin a vápníku. Riziko akutní pan-

kreatitidy související s žlučovými kameny, se s věkem zvyšuje, odhaduje se na 28-38% zastoupení u akutní pankreatitidy, a je vyšší u žen. Příčinou jsou ucpané duodenální ampule žlučovými kameny. Vzniká zvýšený tlak v duktech a v nich hromadění trávicích enzymů. Strava je špatně rozkládána a vzniká mastná stolice. [15] [16] [17] [18] [19]



Obrázek č.6 Ultrazvukové zobrazení žlučových kamenů. Převzato z (6)

3.2 Alkohol a kouření

Hned po žlučových kamenech je druhým největším rizikovým faktorem alkohol, hlavně nadměrné užívání alkoholu. Alkoholická pankreatitida je zastoupená z 19-41% všech akutních pankreatitid. Alkohol zvyšuje citlivost pro poranění pankreatu ať už genetické nebo ne-genetické poranění. Nárůst pankreatitidy spojené s alkoholem je až čtyřnásobný každý rok. Větší riziko onemocnění kvůli alkoholu mají chronické onemocnění jater, nebo cirhóza. Při-psané riziko alkoholu je 40% pro akutní pankreatitidu. [15] [16] [17]

Také vznik chronické pankreatitidy a karcinomu pankreatu je častým následkem nadměrného užívání alkoholu avšak samotný alkohol zánět či karcinom nezpůsobí. Je zapotřebí více faktorů. Přidáme-li k působení toxických látek alkoholu ještě kouření, genetické predispozice, a oxidační stres, vznikne kombinace přímo ukázková pro vznik a následnou diagnostiku chronické pankreatitidy, či karcinomu. [9] [10]

Pankreatitida spojená s alkoholem se nejčastěji vyskytuje v západních zemích jako je západní Japonsko, chronická pankreatitida se vyskytuje více v tropech. [15] [16] [17]

Byly provedeny studie, které popisovaly zvýšené riziko pankreatitidy vzhledem k množství pozřeného alkoholu nebo druhu alkoholu. Riziko pro chronickou pankreatitidu roste při 5 alkoholických nápojích za den, avšak nižší konzumace alkoholických nápojů není zcela bezpečná. Studie dále prokázala že, pokud měl pacient za sebou akutní pankreatitidu a poté začal opět konzumovat alkohol měl sklon k chronické pankreatitidě mnohem větší. Při občasném pití 23% a při pitím stejným jako předtím až 41% pacientům přešlo onemocnění do chronické podoby. [15] [16] [17]

Riziko kouření pro chronickou pankreatitidu je až dvojnásobné pokud kouří méně než jednu krabičku za den, pokud kouří jednu a více krabiček denně je riziko třínásobné i vyšší. Kouření zvyšuje riziko nezávisle na alkoholu, ale s alkoholem se riziko násobí. Kouření je také rizikem pro akutní pankreatitidu, hlavně pro akutní pankreatitidu bez žlučových kamenů. Pro snížení rizika kuřáků na rizika nekuřáků museli pacienti přestat kouřit na dvacet let. Studie potvrdily také souvislost mezi kouřením a rakovinou slinivky břišní. Riziko ale není vyšší než rakovina plic nebo močového měchýře. [15] [16] [17]

3.3 Stravovací návyky

Již v roce 1973 Sarles Akol. Zjistil že hyperkalorická strava, bohatá na tuky a proteiny, je rizikem pro vznik chronické pankreatitidy. Již před dvaceti lety bylo zjištěno, že nemocných s vyšším BMI než 25 bylo přes 50%. Strava bohatá na tuky s vysokým počtem triacylglyceridů napomáhá ke vzniku akutní pankreatitidy. Děje se tak kvůli uvolnění mastných kyselin hydrolyzou lipoproteinů. Volné mastné kyseliny (FFA) v endotelu poškozují binární buňky pankreatu. Kvůli poškození dochází k vytváření kyselého prostředí. Kyselejší prostředí je pak jedním z prvních kroků směřující k onemocnění akutní pankreatitidy. Tento jev bývá spojován s ketoacidózou u diabetických pacientů. Kombinace akutní pankreatitidy ketoacidózy a hypertriglyceridemií je vzácná a s vysokým procentem mortality. [1] [17] [18] [20]

3.4 Obezita

Je vědecky dokázáno, že vliv na akutní pankreatitidu má i obezita. Obézní lidé mají zvýšené zánětlivé (IL-6, TNF alfa), a protizánětlivé (IL-10) markery. Obezita, je brána jako systémový zánět v těle. Tudíž se spojuje s komplikacemi lokálními i systémovými, které se

dotýkají i akutní pankreatitidy. Vysoký příjem tuků ve stravě způsobuje hypertriglyceridemii, což je nezávislý faktor akutní pankreatitidy. Riziko vzniku pankreatitid vzrůstá s vyšší triglyceridemií, hranice je při trojnásobku normální hodnoty. Hypertriglyceridemie se pravděpodobně podílí na vyvolání SIRS. Může způsobit rozvoj zánětlivých změn tzv. endoplasmatic reticular stress ERS. ERS řadíme mezi pato-fyziologické děje při vzniku akutní pankreatitidy. Při obezitě vznikají v těle biliární konkrementy, které jsou také častou příčinou pankreatitidy. S pankreatitidou můžeme často pozorovat i onemocnění diabetes 2. typu, tito lidé bývají často obézní. Takto nemocní lidé měli větší riziko rozvoje tukových nekróz, které vedly k nekrotizující pankreatidě. [1] [15] [18] [20]

Výzkum porovnal mortalitu diabetiků trpících na akutní pankreatitidu. Byla zjištěna menší nemocniční mortalita. Výsledek byl vztážen na některá protizánětlivá antidiabetická léčiva a další vlivy, které standardně upravují život diabetiků. Shrňeme-li předchozí informace, díky obezitě se tvoří žlučové kameny a ty mají za následek pankreatitidu, nejčastěji akutní. [1] [15] [18] [20]

3.4.1 Diabetes

Nejméně tři studie prokázaly zvýšení rizika akutní pankreatitidy při onemocnění diabetes mellitus 2. typu. Riziko snižuje užívání antidiabetika, avšak některé antidiabetika naopak riziko zvyšují. Léčiva zvyšující riziko akutní pankreatitidy jsou hlavně sitagliptin (dipeptidyl peptidáza-4) a exenatid (analog peptid-1 podobný glukagonu). [1] [13]

Onemocnění diabetem v rozvojových zemích stoupá. Stejně tak i možnost vzniku akutní pankreatitidy či jiné příčiny, například žlučové kameny nebo hypertriglyceridemie. Úzký vztah má diabetes i s rakovinou pankreatu. Příznak mají zejména pacienti s nízkou hmotností ve středním věku a starší. [1] [13]

3.5 Genetické predispozice

Fenotypicky podobná pankreatitidám je i dědičná pankreatitida, která se vyskytuje vzácně a uniž je zvýšené riziko karcinomu pankreatu. Dědičná pankreatitida je autozomálně dominantní onemocnění s recidivující akutní pankreatitidou přecházející do chronické pankreatitidy, projevující se u 80% jedinců. Vzniká mutací genu kationického trypsinogenu. Jedná se o mutaci na chromozomu 7Q35, což je to významný rizikový faktor pro pankreatický karcinom. Dochází k autoaktivaci trypsinogenu na trypsin, a tím k poškozování tkáně pan-

kreutu. K poškození tkáně dojde vlivem autoaktivace proenzymů, nebo díky chybějícímu faktoru, který fyziologicky brání autoaktivaci proenzymů na enzymy. Obě varianty má na svědomí právě dědičná mutace genu. Díky poruše se tak vyvíjejí malé opakující se akutní pankreatitidy, které se hojí produkcí vaziva. Vytvořené vazivo už nikdy nebude přispívat funkci pankreatu, čímž dochází tak k přestavbě celého parenchymu. Mutace je označována jako PRSS1. Zděděné onemocnění propukne většinou do 20let. [1] [15] [1]

Byly prováděny studie na myších, při kterých byl vložen lidský mutující gen PRSS1^{R122H} v plné délce do myši. Zkoumané projevy onemocnění byly vyhodnoceny. Vložení proteinu zhoršilo stresové dráhy a AP, a poté byla progresse CP. Zvířecí studie odhalila, že zvýšená aktivita trypsinogenu je důvodem mutace genu R122H. Kombinace inhibice trypsinogenu s koagulační terapií zabránila progresi CP u myši. Zvířecí modely pomáhají k lepšímu porozumění onemocnění a pochodů. [1]

3.6 Pohlaví, věk, rasa,

Různá rizika a průběh pankreatitidy ovlivňuje věk, pohlaví i rasa. Větší predispozice k pankreatitidám a onemocnění slinivky břišní mají rasy snědé pleti a to zhruba 2-3krát. Onemocnění pankreatu se vyskytuje u žen i u mužů, avšak u mužů častěji. Pravděpodobnost akutní pankreatitidy roste s věkem, ale chronická pankreatitida postihuje spíše osoby ve středním věku. Pankreatitida u mužů je více spjata s alkoholem než u žen. Ženy postihuje pankreatitida spjata spíše s žlučovými kameny, či autoimunitním onemocněním. Ačkoli se pankreatitida vyskytuje málo u pacientů mladších 20let, počet dětských pacientů stoupá. [15]

3.7 Expozice léků

Akutní pankreatitida vzniká v 1-5% případů, jako nežádoucí účinek farmakologické léčby. Velké množství léků může způsobit akutní pankreatitidu. Zánět je vyvolán idiosynkratickou reakcí. Imunologická reakce probíhá při přímém toxickém účinku, nebo toxické metabolické ischemii a trombóze. Naopak není známo, že by léky způsobovaly chronickou pankreatitidu. Některé medikamenty jsou známé snížením rizikem rakoviny tlustého střeva, avšak neprokázaly ochranu proti rakovině pankreatu. [15] [17]

3.8 Infekční choroby

Bylo provedeno několik studií, pro zjištění vztahu pankreatitidy a infekčního patogenu. Hepatitida typu B je silným rizikovým faktorem pro vznik rakoviny jater. Byl zjištěn i vztah mezi Hepatitidou typu B a karcinomem pankreatu. Studie zaměřená na patogenní bakterii *Helicobacter pylori*, prokázala mírně zvýšené riziko karcinomu pankreatu, ovšem bylo minimum důkazů o heterogenitě studií, proto by bylo zapotřebí provést další studie, abychom tuto skutečnost mohli potvrdit. [15]

3.9 Oxidativní stres

Volné kyslíkové radikály vyskytující se všude, dokážou poškodit membránu buněk. Tím ovlivní vnitrobuněčný metabolismus. Radikály dále způsobují peroxidaci buněčných membrán a celkově poškozují buňky pankreatických acinů. Velkou roli v oxidativním stresu hrají hvězdicovité buňky, které jsou vlivem stresu aktivovány a následně indikují proces fibrogenese. Soubor těchto pochodů vede k chronické pankreatitidě. [11]

4 DIAGNOSTIKA PANKREATITIDY

Diagnostika pankreatitidy je velice problematická. Jak již bylo zmíněno hlavním symptomem je bolest. Nemocného přivede do rukou lékařů, kteří následně provádí mnoho vyšetření, počínaje laboratorními testy krve a stolice. Zásadními prvky jsou též neinvazivní zobrazovací metody. Nejvýznamnějšími, zejména CT, magnetická rezonance, nativní RTG a ultrasonografie. Odhalují stav tkáně a změny mající vliv na postup dalších diagnostických a terapeutických rozhodnutí. [22] [23] [24]

4.1 Zobrazovací metody

4.1.1 Ultrasonografie

Ultrasonografie odhaluje etiologii pankreatu, při nálezů litiázy ve žlučových cestách, dále je vhodná pro další monitoring průběhu. Při akutní pankreatitidě je vidět zvětšení pankreatu s generalizovanou nebo lokalizovanou hypoechogenitou. Duktus bývá dilatován, můžeme pozorovat i peripankreatickou tekutinu, nebo rozvoj ascitu či pseudeocysty. Chronické

záněty bývají špatně rozpoznatelné. Je možné zvětšení i zmenšení, změny tvaru, barvy, nebo nehomogenita pankreatu. [7] [24]

Posunem, který vnímá Porto Alegre u diagnostiky akutní pankreatitidy, je vyloučení pankreaticobiliárních abnormalit, a to díky lineárnímu endoskopickému ultrazvuku. [25]

4.1.2 Počítačová tomografie

Počítačovou tomografií (CT) provádíme při zhoršeném stavu nebo na podezření na nekrózy. CT nevadí přítomnost střevních plynů jako ultrasonografii. Nevýhodou ve srovnání s ultrasonografií je, že nemůže být provedena u lůžka pacienta, jinak s CT poskytují podobné informace. Pomocí CT lékaři určí závažnost onemocnění. Důležitost tohoto kroku, spočívá v správném rozřazení, kvůli následujícím krokům, bez nichž existuje možnost komplikací, dokonce i smrti. V pokročilejší fázi onemocnění CT zobrazí nekrózy pankreatu, abscesy či pseudocysty. Nej přesněji dojde k odhalení poškozené tkáně v kombinaci CT s kontrastní látkou. Vstupní vyšetření obsahuje i RTG hrudníku a břicha, který odhalí reaktivní výpotek, ploténkové atelektázy, elevace bránice a bazální plicní infiltráty. Na rentgenovém snímku lze spatřit i možné kalcifikace. [8] [17] [26] [27] [28]

4.1.3 Magnetická rezonance

Magnetickou rezonanci používáme pro zobrazení žlučových a pankreatických cest. Dokáže zastat (ERCP) endoskopický zákrok a zobrazit obstrukci nebo rupturu a celkové změny vývodu. Endoskopický zákrok (ERCP) je ovšem upřednostňován. [9] [18]

4.2 Elastografie smykových vln

Elastografie smykových vln (SWE) se ukázala jako vcelku spolehlivá zobrazovací technika napomáhající při diagnostice akutní pankreatitidy. Pulzní elastografie je metoda, díky níž dokážeme stanovit elasticitu tkáně. Je při ní měřena rychlost smykové vlny ultrazvukem za průchodu tkáně. Samotná vlna je tvořena akustickým zářením, které vytvoří silový impulz vysílaný ultrazvukovou sondou přes danou zkoumanou tkáň. Rychlost průchodu vlny tkání je měřena v metrech za sekundu a je zobrazena na obrazovce počítače. Rychlost smykové vlny přímo závisí na tvrdosti tkáně, tedy s tvrdostí tkáně stoupá rychlost zobrazení smykové vlny. Vlna se rozprostírá příčně v tkáni rychlostí 1-10 m/s, je dostatečně pomalá, aby byla dobře vzorkována detekčními impulsy. Detekční impulsy jsou aplikovány ze sondy do několika míst

a detekují čas naší diagnostické vlny. Tyto impulsy jsou důležitým prvkem pro výpočet rychlosti smykové vlny. [29]

V první studii byl porovnán pankreatický parenchym 50 pacientů s akutní pankreatitidou s parenchym 70 zdravých dobrovolníků. Kvantitativní hodnoty elastografie byly porovnány (metry/sekundy, kilopascal). U zdravých dobrovolníků byly hodnoty v rozmezí $2,60 \pm 1,63$ m/s a $23,77 \pm 6,72$ kPa. U pacientů s akutní pankreatitidou se hodnoty pohybovaly v rozmezí $3,48 \pm 0,52$ m/s a $45,71 \pm 10,72$ kPa. Statisticky se jednalo o významný rozdíl ($p < 0,001$, $t = -3,685$). Pokud udáme specifické hodnoty 29,45 kPa a 2,77 m/s, může být akutní pankreatitida diagnostikována s citlivostí a specifíčností 98% v případě kPa a s 96% citlivostí a s 98,3% specifíčností v případě m/s. [30]

V druhé studii elastografie smykových vln, která se zaměřila hlavně na karcinom pankreatu, podstoupilo 60 pacientů transabdominální ultrazvuk a vyšetření SWE slinivky. Pacienti měli potvrzenou diagnózu rakoviny slinivky, nebo invazivní ductální adenokarcinom. Měření u každého pacienta se 10x opakovalo. Střední rychlost smykových vln slinivky byla $1,51 \pm 0,45$ m/s pro pacienty s rakovinou pankreatu a $1,43 \pm 0,28$ m/s pro pacienty bez rakoviny pankreatu. Studie ovšem nedosáhla statistického významu. [29]

4.3 Laboratoř

4.3.1 Sérová amyláza

Základem diagnostiky je zjištění hladin pankreatických enzymů, jako jsou lipáza a amyláza. Hlavním ukazatelem zánětu jsou hladiny sérové lipázy či amylázy třikrát větší, než je fyziologická referenční hladina, která je $0,42 - 1,92$ $\mu\text{kat/l}$. Častěji jsou provázeny testy na pankreatickou amylázu v séru a v moči, a to z důvodu menších finančních nákladů. Je známo několik způsobů stanovení amylázy. Jednou ze skupin možností je i stanovení metodou se substrátem na bázi škrobu. Stanovují se štěpné produkty, jako jsou redukující cukry, nebo se stanovují optické vlastnosti škrobu. Tato skupina metod se již v praxi moc nepoužívá. Používanější metodou jsou metody zakládáné na již definovaném substrátem. Využívají se 4-nitrofenyl- a glykosidové substráty. [31]

Specifickou metodou pro měření amylázy je pak metoda využívající substrát etyliden-pNP-G7 známý jako EPS. Použití tohoto substrátu brání α -glykosidáze rozkládat substrát. Pokud tedy není ve vzorku amyláza, nedojde ke změně zbarvení. V chemické reakci dochází

k štěpení substrátu pomocí amylázy za vzniku fragmenů, které dále štěpí α -glykosidáza a dojde k uvolnění chromoforu. [31]

1. $EPS + H_2O \xrightarrow{AMS} 4.6\text{-Etyliden-G } x + 4\text{-Nitrofenyl-G } (7-x)$
2. $4\text{-Nitrofenyl-G } (7-x) + (7-x) H_2O \xrightarrow{\alpha\text{-glykosidáza}} (7-x) \text{ Glukóza} + 4\text{-nitrofenoxid}$

Obrázek č. 7 Rovnice. Převzato z. [6]

Koncentrace amylázy je přímo úměrná rychlosti tvorby 4-nitrofenoxidu a měří se pomocí růstu absorbance při vlnové délce 410nm. [31]

Nevýhodou stanovování sérové amylázy je, že přetrvává v séru kratší dobu než lipáza. Jsou též sledovány hladiny C-reaktivního proteinu a sérového vápníku. [16] [24]

4.3.2 Ionizovaný vápník

Ionizovaný vápník je sledován kvůli patogenezi akutní pankreatitidy. Nepříznivým faktorem je jeho snížená hodnota. Kalcium se totiž spotřebovává vlivem Balzerovy kalcifikované tukové nekrózy. [8]

4.3.3 Elastáza

Dalším laboratorním vyšetřením je analýza stolice, která je prováděna z několikadenních vzorků stolice. Vyšetření prokazuje přítomností tuků, které díky absenci nebo nedostatečnosti pankreatických enzymů nejsou správně rozloženy a vstřebány. Při pankreatidě stolice obsahuje abnormální množství fekální elastázy a chemotripsinu. Průkaz fekální elastázy-1 je důležitým nepřímým testem při průkazu exokrinní pankreatické nedostatečnosti. Průkaz elastázy se dokazuje zkouškou ELISA. Dokazují se hlavně izoformy, přičemž existuje pět izoformních proteinů elastázy (CELA1, CELA2A, CELA2B, CELA3A a CELA3B). Elastáza produkovaná pankreatem se váže na žlučové soli a prochází střevem s minimální degradací, proto je dobře detekovatelná ve stolici. Její koncentrace je obvykle 5x větší než v pankreatické šťávě. Z koncentrace několika pankreatických enzymů ve stolici, jako je lipáza amyláza trypsin a elastáza, můžeme hodnotit exokrinní funkci pankreatu. Měření koncentrace musí být provedeno na pevných vzorcích stolice, protože tekutá může působit jako falešně pozitivní. Koncentrace elastázy ve stolici by neměla klesnout pod 200 $\mu\text{g/g}$ stolice, nižší hodnoty dokazují abnormální funkci pankreatu. Stanovení elastázy metodou ELISA můžeme provádět dvěma způsoby, a to buď pomocí monoklonálních protilátek, nebo poly-

klonálních protilátek. Test s monoklonální protilátkou využívá dvou monoklonálních protilátek, které reagují na dva různé epitopy pankreatické elastázy. Druhý test s polyklonální protilátkou využívá dvou různých polyklonálních antisér, které rozpoznají různé antigenní epitopy elastázy. Bylo prokázáno, že monoklonální test je přesnější při stanovování funkce pankreatu. Chemotrypsin je dalším trávicím enzymem pankreatu, je však hodně ovlivněn střevním transportem a má mnohem nižší citlivost, proto se upřednostňuje stanovení elastázy. [32] [33]

4.3.4 Nové markery

Aktuálně probíhá velké množství studií a výzkumů zaměřujících se na diagnostiku pankreatitidy. Jednou z nich je i výzkum NewSRX, který sleduje aktivitu pankreatických izoenzymů alkohodehydrogenázy (ADH) a aldehyddehydrogenázy (ALDH). Aktivita těchto izoenzymů se mění vlivem poškozené tkáně pankreatu. Změny hodnot izoenzymů se odrážejí v lidském séru. ADH a ALDH jsou zkoumány jako potenciální markery pro akutní i chronickou pankreatitidu. Ve výzkumu byly odebrány vzorky lidského séra 75 pacientům s akutní pankreatitidou a 70 pacientům s chronickou pankreatitidou. Aktivita aktivní třídy I a II ADH, ALDH a aktivita izoenzymů III a IV byla měřena pomocí fotometrických metod. Byla zaznamenána zvýšená aktivita izoenzymu ADH III (15,6 mU/l a 14,62 mU/l oproti 11,82 mU/l; $p < 0,001$) a celkové aktivity ADH (764 mU/l a 735 mU/l vs. 568 mU/l) v séru pacientů s akutní i chronickou pankreatitidou. Diagnostická citlivost pro ADH III byla asi 84%, specificita 92%. Výzkum dospěl k závěru, že ADH III je slibný potenciální marker AP i CP. [34]

4.3.5 Další laboratorní testy

V laboratoři jsou prováděny nepřímé testy na enzymy v séru, jako je například sérový imunoreaktivní trypsinogen. Komplexní laboratorní vyšetření při podezření na pankreatitidu zahrnuje analyzovaný krevní obraz tedy počet krvinek, základní metabolický panel, tedy C-reaktivní protein, celkový albumin a funkci jater. Zvýšené hodnoty jsou očekávány u bilirubinu, ALT, AST, ALP, GMT. Hladina glykémie často kolísá vlivem poškození slinivky. [14] [16] [17] [23] [27] [28]

Jedním z novějších poznatků je i souvislost imunoglobulinu IgG4 s autoimunitní pankreatitidou typu 1. V séru se vyskytují vysoké koncentrace IgG4 společně s plazmatickými buněčnými ložisky IgG4. [35]

4.4 Zátěžové testy slinivky břišní

Důvody pro zahájení testování funkčnosti slinivky jsou chronický průjem, mastná stolice, bolest břicha a úbytek hmotnosti. Existují přímé a nepřímé postupy hodnocení exokrinní funkce pankreatu. Přímé testy mají velice dobrou citlivost a specifitu, avšak jsou časově náročné, drahé, nepohodlné a často bolestivé. [36]

Nepřímé testy se používají více v klinické praxi, protože jsou jednodušší, časově méně náročné a levnější. Nepřímé testy jsou méně specifické a jsou citlivější než přímé testy. Nepřímé testy můžeme rozdělit do tří hlavních skupin. V první skupině je posuzována absorpce markeru. Markery jsou hydrolyzovány díky enzymům pankreatu a zbytky se objevují v séru nebo moči. Ve druhé skupině jsou analyzované nestrávené složky potravin ve stolici. Třetí skupina měří pankreatické enzymy v séru nebo stolici. [36]

4.4.1 Dechové testy

Test spočívá v perorálním podání jídla označeného substrátem ^{13}C . Je podáváno 250 mg ^{13}C substrátu spolu s jídlem, které vyhovuje při gastroenterologických problémech, jako je například bezlepkový křehký chléb (100g) a 20 g rostlinného tuku Rama. Vydechující vzduch je odebírán 6 hodin. Je proměřován poměr $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ve frakce CO_2 pomocí metody NDIRS (NonDispersive InfraRed Spectroscopy) na analyzátoru Isomax 4000. [37]

Výsledky dechového testu jsou hodnoceny z kumulativního výdeje ^{13}C za 6 hodin. Spodní hranice testu je 30% a pozitivní prediktivní hodnota je 80%. [37]

Pankreatická lipáza hydrolyzuje substrát ^{13}C a odštěpuje stearyl 1 v poloze 1 a 3, a vzniklý ^{13}C -octanoát je pak metabolizován jaterní beta-oxidací. Množství aktivity lipázy obvykle úměrně závisí na množství hydrolyzovaných substrátů. Dech dále odráží následnou absorpci a metabolizaci produktů. Test tedy sleduje trávení triglyceridů podaného tukového jídla pomocí vydechovaných plynů, a odráží tak malabsorpci tuků. [32] [37]

4.4.2 Sérový pankreolauryl test (PLT)

Test slouží pro zhodnocení exokrinní funkce pankreatu a jeho poškození. Základem je podání standardizovaného jídla s fluoresceinem. Na vytvořenou sloučeninu působí cholesterolesteráza, která uvolní ve vodě rozpustný fluorescein, který je následně absorbován ze střev. Pro získání lepšího výsledku byl podán sekretin před podáním jídla a metoklopramidu

po podání jídla. Dále se odebírá krev při 0, 120, 150, 180, a 240min, a měří se koncentrace fluoresceinu v séru. Výsledkem je nejvyšší dosažená koncentrace fluoresceinu (nejvyšší pík). Fyziologické rozmezí je, pokud pík > 4,5 mg/l. [38]

4.5 Endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie

Endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie (ERCP) je endoskopický zákrok, při kterém dochází k odstranění obstrukce a odsátí litiázy, nebo papilotomii Vterské papily. Vyšetření dále objasní etiologii a změny pankreatických a žlučových cest a odhalí případné stenózy, cysty, nepravidelnosti či změny. ERCP je používána při urgentních stavech akutní pankreatitidy, nebo při diagnostice chronické pankreatitidy. [9] [26]

4.6 Diagnostika akutní pankreatitidy

Spolehlivě diagnostikovat akutní pankreatitidu není lehké. Podle švédské studie je správně diagnostikováno pouze 83%. Počet pacientů s diagnózou akutní pankreatitidy roste, v nejzávažnějších případech roste i mortalita. Onemocnění se většinou vyskytuje v doprovodu tří nejčastějších příznaků, jako je bolest břicha a v horní části, zvýšená hladina pankreatických enzymů v krvi, radiologie s nálezy charakteristickými pro akutní pankreatitidu. Hranice pro zvýšenou hodnotu pankreatických enzymů v krvi nebyla stanovena, avšak studie nejčastěji poukazují na dvojnásobné až čtyřnásobné hodnoty horní fyziologické hranice. [16] [24] [39]

Základem pro diagnostiku AP jsou zobrazovací techniky (CT, MIR, ultrasonografie) a laboratorní testy (sérová amyláza, ionizovaný vápník, fekální elastáza, krevní obraz, základní metabolický panel, CRP, ALT, AST, ALP, GMT). Nové markery ADH a ALDH jsou detekovatelné laboratorní cestou. Méně častou diagnostickou metodou je pak ERCP. [16] [24] [39]

Klasifikací akutní pankreatitidy pro švédský výzkum bylo splnění alespoň dvou kritérii ze tří, a to bolest v horní části břicha, pankreatické amylázy a lipázy zvýšené alespoň o třikrát, než je horní referenční hranice, a typické nálezy akutní pankreatitidy při použití počítačové tomografie, nebo magnetické rezonance. Pokud se u pacienta objevovala alespoň dvě kritéria, byla diagnostikována akutní pankreatitida. Studie s 95% spolehlivostí rozřadila pacienty s kombinacemi příznaků do skupin akutní pankreatitidy a pacienty kteří nesplňovali kritéria do následujících skupin: pravděpodobná akutní pankreatitida, žádná akutní pankreatitida. Stupeň závažnosti byl dále vztažen na procentuelní zastoupení mortality a morbidit. U nejvyššího stupně závažnosti se mluví o mortalitě zhruba 17% a morbiditě 92%. V případě nejnižšího

stupně závažnosti jsou procenta u morbidity 2% a mortality 0%. Nedoporučuje se CT jako jediné vyšetření. CT je prováděno v kombinaci s ultrazvukem, aby byly odhaleny případné obstrukce žlučových cest. Magnetická rezonance je používána pouze v případě zvýšené hodnoty LFTs s potencionálním onemocněním žlučových cest, které nelze prokázat ultrazvukem. U akutní pankreatitidy jsou na CT a MIR viditelné fokální a difúzní zvětšení pánví. [16] [24] [39]

CT potvrzuje diagnózu akutní pankreatitidy. Při tomto typu onemocnění jsou viditelné změny pankreatu, nekrózy, pseudocysty či abscesy. Při nálezů nekroz je na místě kombinace CT s kontrastní látkou a odhalení rozsáhlosti. RTG hrudníku a břicha odhaluje reaktivní výpotek, ploténkové atelektázy, elevace bránice a bazální plicní infiltráty. [8] [17] [26] [27] [28]

Výzkum z Ajmeru hodnotil roli D-dimeru v závislosti na závažnost akutní pankreatitidy. Bylo zkoumáno 160 subjektů, 75 s mírnou AP, 35 se závažnou AP a 50 zdravých jedinců. Hodnoty D-dimerů se porovnávaly mezi subjekty v 1. a 3.dnu po přijetí. Byly porovnávané i další koagulační parametry jako je prothrombinový čas, fibrinogen a C-reaktivní protein. Všechny hodnoty koagulačního vyšetření byly významně vyšší u akutní pankreatitidy závažné formy než u mírné. Hladina D-dimerů byla oproti referenční hodnotě u vážné AP až 5× vyšší a u mírné AP 1,7× vyšší. Výzkum došel k výsledku, že hladina D-dimerů při přijetí poskytuje obrázek vývoje onemocnění a predikuje závažnost. [40]

4.7 Diagnostika pankreatické nedostatečnosti

Hlavním prvkem diagnostiky jsou zátěžové slinivkové testy (dechový, sérový) a testy, které odhalí malabsorpci tuků. Diagnostické testy malabsorpce jsou obvykle obtížně proveditelné, nepřesné, nebo nedostatečně specifické. Pro odhalení malabsorpce je prováděn test, při kterém pacienti po dobu pěti dní požívají v potravě vysoké procento tuku. Obsah tuku v potravě musí být známý a poslední 3 dny tukové diety je odebírána stolice. Fyziologicky se na 100g tuku/den absorbuje minimálně 93% tuku z potravy. Test bohužel ukazuje pouze na malabsorpci tuku, a ne na to, že by příčinou byla slinivka břišní. [12] [32]

Dalším testem, jak prokázat nedostatečnost slinivky, je podávání určitého jídla, které na strávení potřebuje pankreatické enzymy. Následně jsou testovány metabolity rozkladu dané potravy. V současnosti je stanovení elastázy ve stolici jediným vhodným testem k diagnostice pankreatické nedostatečnosti. [12]

4.8 Diagnostika chronické pankreatitidy

Jak již bylo zmíněno, chronická pankreatitida je zánětlivé onemocnění provázené změnami parenchymu pankreatu. Změny vedou k poškození funkčnosti a atrofii. Četnost onemocnění roste a je předpokládáno, že poroste i nadále. Předpoklad je podložen vnějšími vlivy jako je alkohol, kouření a špatné stravovací návyky. [10] [26] [27]

Dominancí chronické pankreatitidy bývají bolesti v oblasti břicha šířící se do oblasti zad, které přetrvávají několik dní. Projev vážné pankreatické insuficience, kterou doprovází chronická pankreatitida, vidíme v malabsorpci a náběhu na diabetes mellitus. V pokročilém stádiu onemocnění dochází až k selhávání orgánů. [10] [26] [27]

Klíčovými metodami diagnostiky jsou zátěžové testy slinivky, zobrazovací techniky, laboratorní metody a SWE. [29]

Rentgen dutiny břišní je základní zobrazovací technikou nízkonákladových metod. Umožňuje detekci kalcifikací pankreatu, avšak kalcifikace jsou pozorovány pouze u 30-40% pacientů. Děťší pacienti obvykle nemají nálezy a abnormality v rentgenovém vyšetření, proto se využívá transabdominální ultrasonografie. Transabdominální ultrasonografie je diagnostická metoda s vysokou citlivostí a specifitou. Metoda je neinvazivní a odhaluje dilatace a časné změny pankreatu. [10] [26] [27]

Dalšími používanými metodami pro diagnostiku je endosonografie a retrogradní cholangiopancreatografie. Důležitým stanoviskem je kombinace zobrazovacích metod, na jejichž základě probíhá ustanovení diagnózy. [10] [26] [27]

Doplňkové metody magnetická rezonance, cholangiopancreatografie a výpočetní tomografie umožňují náhled z jiného úhlu, který může být v diagnostice užitečný. Magnetická rezonance umožňuje viditelnost pseudocyst a píštělí i do peritoneálních a pleurálních dutin. CT umožňuje detekci atrofií, hodnocení stádia neoplastického nádoru a dalších komplikací. [10] [26] [27]

Zobrazovací metody doplňují laboratorní funkční testy. Stanovuje se elastáza-1 ze stolice. Tento enzym je produkován pankreatem a při průchodem střev není rozkládán. Hladina fekální elastázy dobře koreluje s množstvím seceernovaného enzymu slinivkou břišní do dvanáctníku. Laboratorní test je prováděn metodou ELISA, což je imunoenzymatická metoda založená na použití monoklonálních protilátek. Normální hodnota elastázy ve stolici je vyšší než 200 µg na 1 g stolice. Hodnoty pod 200µg na 1 g stolice značí mírnou exokrinní pankrea-

tickou nedostatečnost. Nižší hodnoty než 50 $\mu\text{g}/1\text{ g}$ stolice značí závažnou nedostatečnost. Význam stanovení elastázy spočívá v neschopnosti zobrazovacích metod stanovit míru nedostatečnosti funkcí pankreatu. [10] [26] [27]

Brigham a Women's Hospital provedl vlastní výzkum pro diagnostiku chronické pankreatitidy, která je i podle nich je stále náročná. Soustředí se na endoskopický ultrazvuk a abnormální endoskopický test funkce pankreatu, který doplňuje anamnéza pacienta. U pacientů se vyskytovaly vysoké hodnoty hydrogenuhličitanu. Pacienti byli rozřazeni do rizikových skupin, ve kterých byl dominantní alkohol, kouření, parenchymální duktální abnormality a kalcifikace. [41]

5 TERAPIE

Mnoho terapeutických metod je založených na léčbě příznaků, včasném zavodnění organismu a tlumení bolesti. Pokud zobrazovací vyšetření a endoskopie odhalí obstrukci nebo hromadící se tekutinu je nutné provést chirurgický zákrok. Do určité míry může příznivě ovlivňovat léčbu pankreatitidy a pankreatického duktálního adenokarcinomu i vitamín D, který se doporučuje jako doplněk stravy při terapii. Snižuje zánětlivé markry a fibrózu u pankreatitidy. [27]

5.1 Terapie pankreatické nedostatečnosti

Snaha o normální trávení tuků při pankreatické nedostatečnosti je i v dnešní době obtížná. Určitou část lze kompenzovat pomocí dodávaných enzymů ve formě tablet či tobolek společně s potravou. Enzymy jsou vytvářeny pomocí houbové, rostlinné a živočišné formy. Po přidání enzymu k potravě by se měla nedostatečnost vyrovnat. Velká část pacientů dosahuje uspokojivých výsledků, avšak málokterý z nich pociťuje naprosto normální absorpci tuků. V podávání enzymů perorálně existuje určitá individualita a rozdílnost pacientů. Podávaná lipáza, jakožto nejdůležitější enzym, nedokáže ve většině případů zbavit tělo veškerého nestráveného tuku (steatorrhea). Studie po zvýšení dávky lipázy neprokázaly zvýšené procento strávených tuků, ale naopak udávají pouze zvýšené náklady na léčbu. [42]

Účinnost podávaných enzymů je ovlivňována zejména pH prostředím žaludku a dvanačníku, načasováním aktivování enzymů rozptýlených v potravě a ochranou enzymového produktu, jakožto léčiva. Účast na správném fungování enzymu má důkladné promísení s potravou. Nechráněné enzymy jsou dobře promíchávány a vyprazdňovány společně

s potravou, chráněné enzymy s enterickou vrstvou mají tendenci se oddělit od potravy, a dochází tak ke špatnému trávení. Nechráněné enzymy mají v tomto ohledu výhodu, ale při pH 4 a nižším dochází k inaktivaci lipázy. Studie popisuje postupy pro zlepšení výsledků absorpce nestráveného tuku. Podávány jsou produkty, které nejsou enterosolventní, nebo antisekreční léčiva. Mluvíme-li o správném načasování podání a aktivace enzymu, musíme vycházet z fyziologie. [42]

Jak uvádí studie, pancreas vylučuje pankreatické enzymy v časném období po jídle. Hladina enzymů dosahuje maxima po hodině. Potrava je trávena nejvíce v tenkém střevě a to v proximální části. Důležitou otázkou je fakt, kolik je potřeba lipázy pro korekci steatorrhea. Fyziologické vyplavení postprandiální lipázy bylo odhadnuto na 9000 až 18000 UPS jednotek/min. Dostupné produkty se pohybují v síle od 3000 UPS do 36000 UPS na dávkovou jednotku. Rozmezí odpovídá 1000 až 12000 IU na dávkovou jednotku. Přepočítání mezi jednotkami je 1 IU = 3 jednotky UPS. Studie používá experimentální metody, tudíž se hodnoty mohou o něco měnit. Další informací, kterou studie uvádí, je obrovská rezervní kapacita pankreatu. Pozitivním odhalením je, že pouze 5% výstup exokrinní složky je schopen zvládnout normální absorpci tuku. Ostatní studie uvádí o trochu vyšší čísla. [42]

Pro obtížnost simulace vyprazdňování žaludku a sekreci pankreatu, vycházíme z klinických studií a výsledků potřebného množství lipázy k prevenci steatorrhei. Nejvíce využitelné informace pro reálný čas nám dávají nechráněné enzymy, které se nejlépe mísí a vyprazdňují s potravou, navíc v souladu s fyziologickou funkcí tenkého střeva. [42]

Byla provedena studie, která poukazovala na možnost vymizení nestráveného tuku po požití 30000 UPS jednotek nechráněné lipázy. Testovaní pacienti měli různorodé sekreční kapacity. Lipáza jim byla podávána s jídlem. Bylo prokázáno, že pokud nebyla lipáza zničena žaludeční kyselostí a byla dobře promíchána s potravou, stačilo malé množství lipázy k tomu, aby vymizel nestrávený tuk. Studie dále prokázala, že po požití enterosolventní látky, zmizel volný tuk již při 18000 UPS jednotkách lipázy. [42]

Za předpokladu optimálního prostředí, neboli absenci nízkého pH v žaludku a dvanáctníku, můžeme říct, že 18000-30000 UPS jednotek lipázy přijímané s každým jídlem ovlivní vymizení nestráveného tuku. Předpokladem pro toto ustanovení je promísení lipázy s potravou a vyprazdňování směsi společně do tenkého střeva. Dodržení všech předpokladů a správného načasování vylučování potravy z žaludku a aktivace lipázy je obtížné. [42]

5.2 Terapie chronické pankreatitidy

Cílem terapie chronické pankreatitidy je léčit nedostatečnost pankreatu jak endokrinní tak exokrinní, dysfunkci a bolest. Endoskopická terapie je hlavním způsobem léčby společně s kontrolou bolesti. Další terapie bývá vedena spíše v symptologické rovině. [9] [43]

5.2.1 Životospráva

Byly prokázány pozitivní účinky na léčbu při odvykání kouření a pití alkoholu. Pozorovaný fakt byl patrný s ohledem na zmírnění bolesti chronické pankreatitidy při abstinenci alkoholu a kouření. Terapii zahrnuje doporučení abstinence. Kvůli exokrinní pankreatické nedostatečnosti je nutné doplňovat vitamíny rozpustné v tucích. Špatné trávení tuků má za následek mastný průjem, který postihuje až 35% pacientů. Řešením je dietologická úprava stravy se sníženým obsahem tuků. Pokud se mastný průjem u pacienta nevyskytuje, není omezení tuků ve stravě nutné. [9] [43]

5.2.2 Exokrinní nedostatečnost

Podávání enzymové substituční terapie je optimální reakce na insuficienci a následný mastný průjem. Enzymy jsou podávány v enterosolventních tobolkách s mikrokuličky obsahující vysoké hodnoty lipázy. Tobolky jsou užívány před a během jídla. Lipáza kompenzuje pankreatickou insuficienci a štěpí v duodenální oblasti tuky, aby byly využitelné pro organismus. Podávání enzymů by mělo řešit sekundární problém úbytku hmotnosti až podvýživy. [9] [43]

5.2.3 Tlumení bolesti

Po symptomatologické léčbě by měla bolest ustupovat. Pokud tomu tak není, jsou využívána analgetika s tím, že je podávána nejnižší možná dávka analgetik jako dočasná léčba bolesti. Analgetika jsou používány pouze v případě, kdy úprava životního stylu s terapií substitučního enzymu nepomohla od bolesti. Používány jsou nesteroidní protizánětlivé látky jako je paracetamol. Pokud je zapotřebí opioidů, volí se léčiva s nízkým potenciálem závislosti. Zástupcem této skupiny je tramadol. Možností zvýšení jeho účinnosti je kombinace s antidepresivy nebo selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu. Jiná léčiva se

ze skupiny opioidů kvůli riziku závislosti používají pouze v případě rezistence, nebo jiných vážných důvodů. [9] [43]

Bylo zjištěno, že blokáda a neurolyza viscerálního plexu vede v některých případech k úlevě bolesti. Blokování poruchy vodivosti je provedeno lokální injekcí glukokortikosteroidu nebo anestetiky. Neurolyza je dosaženo pomocí lokální injekce ethanolu. Významná úleva postihuje pouze 50% pacientů a udržení úlevy po 12-24týdnu je pouze u 26% pacientů. Pro nízkou dobu účinnosti se tato léčba nedoporučuje. [10] [27] [43] [44]

5.2.4 Endokrinní nedostatečnost

Onemocněním chronické pankreatitidy vzrůstá riziko vzniku diabetu. Terapie se proto věnuje i endokrinním insuficiencím. Je pravidelně stanovován glykovaný hemoglobin v krvi, na jehož množství stojí odhalení diabetu. Léčba cukrovky ve vztahu s chronickou pankreatitidou se neléčí jinak než obvykle. Diabetes ve vztahu s chronickou pankreatitidou díky snížené sekreci glukagonu má sklon spíše k hypoglykémii. Ketonová acidóza se moc nevyskytuje. [10] [27] [43] [44]

5.2.5 Invazivní terapie

Obstrukce a dilatace hlavního kanálu pankreatu vede k chirurgickému odstranění příčiny obstrukce nebo k zavedení drenáže, která pomůže odtoku pankreatické šťávy, úlevě tlaku a bolesti. Pro odstranění depozit a řešení dilatace je možností terapie zavedení stentu. Obstrukční komplikaci zdravotního stavu řešíme kombinací endoskopických metod. [10] [27] [43] [44]

Možností endoskopických metod jsou sfinkterotomie, dilatace stenózy, extrakce depozitů a stentování. Endoskopická léčba pomáhá pacientům odstranit bolest, avšak stálost účinku je proměnná. Depozity zapříčínující obstrukci hlavního kanálu pankreatu lze v určitých případech řešit mimotělně pomocí lithotripsie. Mimetělní litotripsie odblokuje pankreatický duktus při fragmentaci depozit. Metoda redukuje bolest. V případě zavádění stentu musí být zohledněno opakované ECPW vyšetření a výměna stentu. Stent je zaváděn v případě zúžení duktus. Redukci bolesti uvádí 65% pacientů. S touto metodou připadá v úvah několik komplikací. Velkou pravděpodobností je ucpání stentu v prvních 2-3 měsících. Metoda zavedení stentu je používána na vyžádání při opakovatelných dilatacích. Odejmutí stentu je možné jen v 50%. Dobrých výsledků bylo dosaženo při aplikaci více stentů najednou a jejich odejmutí do 6

měsíců. Analgetický účinek byl v 84%. Nedochází-li k redukci bolesti třeba zvážit odstranění stentu. Stent udržuje úlevu od bolesti pouze dočasně. Nejúspěšnějších výsledků dosahují pacienti, u kterých byl stent odstraněn po 15,7 měsíce. Pacienti neměli bolesti v průměru dalších 3,8 roku. [10] [27] [43] [44]

Stenóza žlučových cest vyskytující se u 3-23% pacientů s chronickou pankreatitidou je léčena též pomocí stentu. Pokud stenóza přetrvává, nebo je podezření na neoplastický proces, je doporučena chirurgická léčba. Výměna stentů pankreatu by měla probíhat pravidelně. [10] [27] [43] [44]

Vyskytující se cysty a pseudocysty pankreatu jsou léčeny pomocí endoskopické transturální drenáže pod endosonografií, nebo transpapilární drenáže v kombinaci s endoskopickou retrográdní pankreatografií. Pseudocysty se vyskytují u 20-40% pacientů s chronickou pankreatitidou. Pokud nelze endoskopická drenáž provést, volí se chirurgická cesta léčby. Volba chirurgické cesty bývá, v případě píštěle vznikající mezi dutinou pseudocysty a lumen žaludku, nebo střeva. Dalšími důvody jsou rizika komplikací, které nastávají. [10] [27] [43] [44]

5.3 Terapie akutní pankreatitidy

Léčba akutní pankreatitidy spočívá nejprve v rozřazení do skupiny mírného, nebo závažného typu. Do skupiny mírné akutní pankreatitidy nezahrnujeme nekrózy tkání a selhání orgánů. Pankreatitida je omezující, avšak ustupuje asi za týden. Závažnější skupina akutní pankreatitidy je charakterizována nekrózami pankreatu, orgánovým selháním, tvorbou abscesů a pseudocyst. Tato těžká forma pankreatitidy lze ještě rozdělit dle času závislém na selhávání orgánů. [27] [45]

5.3.1 Zavodnění

Důležitými prvotními kroky u akutní pankreatitidy je snížení hematokritu, kreatininu v moči a zavodnění organismu tekutinou. Vysoké hodnoty hematokritu či kreatininu v moči jsou významnými indikátory pro rozvinutí nekrózy pankreatu. Snížení těchto hodnot prokazují pozitivní výsledky při snížení procenta mortality a morbidit [27] [45]

Čím rychleji dochází k resuscitaci tekutin, tím rychleji docílíme terapeutického účinku. Studie zaměřená na časový průběh hydratace, prokázala vztah mezi časným podáním hydratačního roztoku, snížením mortality a rozvinutím SIRS. Dále byl prokázán lepší účinek při zavodnění Ringerovým roztokem, než solným roztokem. Důležitost časnosti resuscitace teku-

tiny je prokázána, avšak doba trvání léčby, nebo druh a množství tekutiny je spekulativní. Studie zaměřená na rychlost hydratace prokázala lepší účinky při rychlém podávání tekutin v prvních 24 hodinách. Odborníky doporučená dávka vede k rychlostním hodnotám 250-300 ml/h při produkci moči 0,5 ml/kg/h. Rozmezí množství jsou upravována dle individuálních měřítek věku, hmotnosti a fyzického vyšetření. Celkový objem v prvních 24 hodinách by měl dosahovat množství 2,5-4 litrů. [24]

Studie zabývající se typem hydratační tekutiny nebyla uspokojivě studována. Nejlépe hodnocenou tekutinou, která vedla k procentuelnímu zmenšení SIRS a C-reaktivního proteinu, je Ringerův roztok. Oproti fyziologickému roztoku se hodnoty C-reaktivního proteinu a SIRS snížily do 48hodin. [45]

5.3.2 Antibiotika

Antibiotika jsou řešením při nekróze pankreatu a hrozbě infekce pankreatického lůžka. Nedávné studie potvrdily přínos širokospektálních antibiotik. Léčiva dokázala snížit sepsi u pacientů o 21,1% a mortalitu o 12,3%. Při výskytu infekce pankreatu antibiotika nebyla úspěšná. Používání probiotik, jako prevence proti infekci a akutnímu stavu pankreatitidy, se neukázala jako adekvátní. Na druhou stranu byla prokázána výhoda při udržení střevní mikroflóry, kvůli účinkům antibiotik. Vlivem probiotik byla snížena bakteriální translokace z gastrointestinálního traktu do slinivky břišní. Pokud není znám zdroj infekce, není doporučeno používat antibiotika pro léčbu AP. [27] [45]

Farmakologická terapie dle současných studií není přínosná. Po rozsáhlém výzkumu farmakologických činidel nebyla objevena přínosnost pro akutní pankreatitidu. Byla zkoumána léčiva, která snižují sekreci pankreatu, jako je somatostatin, oktreoid, atropin, glukagon a cimetidin, avšak léčiva nevykazovala výrazně lepší výsledky než placebo. [27] [45]

Nefarmakologická strategie léčby vykazovala lepší výsledky. Upřednostňována je enterální výživa. U těžké akutní pankreatitidy se doporučuje zahájit enterální potravu do 72hodin hospitalizace. V minulosti byli pacienti bez enterální potravy, kvůli odpočinku pankreatu a střev. Tato metoda se neměla pozitivní výsledky. Následkem byla atrofie střevní sliznice s bakteriální translokací střevní mikroflóry. Při terapii akutní pankreatitidy je v zájmu, zahájit co nejdříve enterální výživu. Typicky je nastolena výživa po ukončení nevolnosti, zvracení a akutních bolestí břicha. [27] [45]

5.3.3 Invazivní terapie

Zjištění etiologie akutní pankreatitidy se považuje za základ. U všech pacientů je prováděn abdominální ultrazvuk pro vyhodnocení nejčastější příčiny akutní pankreatitidy, čímž jsou žlučové kameny. Pro tento typ pacientů je doporučen chirurgický zákrok pro odstranění kamenů, cholecystektomie. Při podezření na zánět žlučovodů vlivem zvýšených jaterních testů se používá endoskopické metody ERCP (endoskopická retrogradní cholangio-pankreatografie). [27] [45]

Přes vysoká rizika morbidity a mortality při akutní pankreatitidě je terapie do značné míry spíše podpůrná. Nejdůležitější roli hraje resuscitace tekutin do 24 hodin, která snižuje riziko SIRS (multiorgánového selhání) a nekrózy pankreatu. Odstraněním etiologie akutní pankreatitidy je nejlepším řešením k zabránění opakovatelnosti onemocnění. [27] [45]

5.3.4 Kmenové buňky

Pokrok v léčbě akutní pankreatitidy byl zaznamenán i v oblasti mezenchymálních kmenových buněk (MSC). MSC mají protizánětlivý vliv na zánět a poškozené tkáně pankreatu. MSC buňky pocházejí z několika možných zdrojů. Autologní zdroje pochází z kostní dřeně a alogenní jsou hlavně z pupečnickové krve a odvozené od placenty. Tato širší získávání je výhodou, avšak špatně se stanovuje hodnocení účinnosti, vzhledem k různým buněčným zdrojům a technikám sběru. [24]

Pozitivní výsledky byly i při zahájení nasajejunální nebo nasální stravy. Pacientům byla podávána strava po 3-5 dnech při menších bolestech. Potrava tak prospěla střevní peristaltice a zabránila přemnožení střevní mikroflóry, která by brzo způsobila další infekce či záněty. Metoda včasné zahájení stravy tak snížila mortalitu. [24]

5.4 Regenerace

V dnešní době probíhá několik studií zaměřených na regeneraci, homeostázu a vývoj slinivky břišní. Podle studie, probíhající na zvířatech, má exokrinní část pankreatu vlastnost vnitřní regenerace, která umožňuje pankreatu zotavení z onemocnění jako je akutní pankreatitida. Zatím není známý fakt, že by endokrinní buňky měly schopnost vlastní regenerace, nebo měl organismus nějaký systém regenerace bera-buněk. [46]

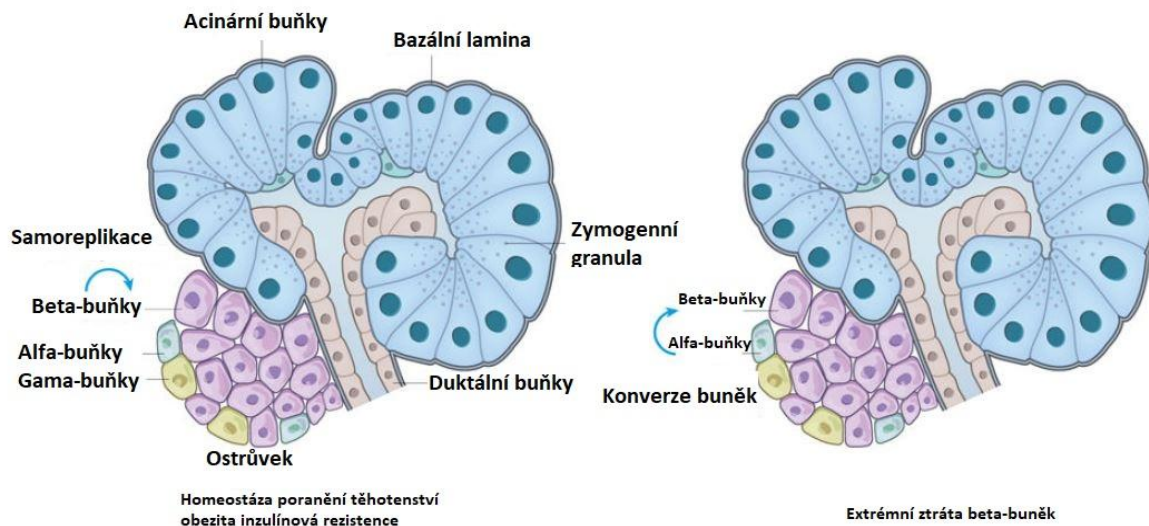
5.4.1 Regenerace endokrinní části

Výzkum zaměřený na graviditu a přirozeně vyskytující se hormony, placentární lakton, prolaktin, serotonin, melanin, a FoxM1, zaznamenal hyperplazii buněk a u myši se 3-5x zvýšila hmotnost beta-buněk. Pokud byla u myši vytvořena obezita díky vysokému obsahu tuků ve stravě, jejich hmotnost ostrůvků se zvedla. Tento děj je však méně jasný u lidí, kde je málo replikujících beta-buněk. Ve studii regeneraci rozdělují na vlastní replikaci beta-buněk, konverzi alfa-buněk a gama-buněk na beta buňky a využití kmenových pankreatických buněk. [47]

Vlastní replikace, neboli proliferace beta buněk, je u mladých hlodavců vysoká, ale s věkem se snižuje. Bylo zjištěno, že potkaní mládě do jednoho měsíce proliferuje zhruba 4% buněk za den, avšak potkan starý 7 měsíců už proliferuje pouze 0,5% buněk za den. Dochází k replikaci již existujících beta-buněk, což je zobrazeno na obrázku č.8. Objasnění replikace u lidí je horší, jelikož jen velmi malé množství aplikovatelných beta-buněk lze nalézt ve vzorcích pankreatu odebraných při pitvě. [47]

Přeměna alfa a gama buněk na beta-buňky byla dokázána ve zvířecí studii s hlodavci. Hlodavcům bylo zničeno více než 99% beta-buněk prostřednictvím beta toxických látek na bázi difterického toxinu. Během několika měsíců se dostavila malá regenerace beta buněk. Sledování linie určilo původ beta buněk, aneb že pochází z alfa a gama buněk. Mechanismus přeměny je znázorněn na obrázku č. 8. Bohužel zatím neexistuje důkaz o tom, zda tento jev probíhá i u lidí, natož u diabetických pacientů. [47]

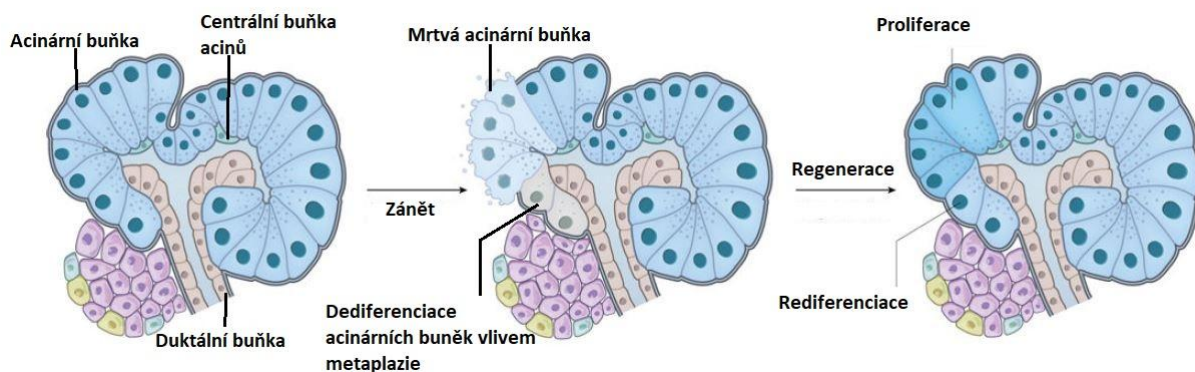
Zda existují progenitorové či kmenové buňky pankreatu u dospělého jedince je otázkou. Existují hypotézy, dle kterých by tomu tak mohlo být. Výzkum obsahoval histologické pozorování ostrůvků buněk v blízkosti ductů, což by mělo znamenat potencionální vznik beta buněk z buněk ductů pomocí neogeneze. Během normální homeostázy však byly nálezy velmi vzácné nebo žádné. Teorie byla podpořena objevem vzácných prekurzorových buněk NGN3 u myši, kterým byla odstraněna část ductu, ve zbylých strukturách ductu se tyto buňky objevily. [47]



Obrázek č.8: Regenerace endokrinní části. Upraveno z (2)

5.4.2 Regenerace exokrinní části

Objasnění exokrinního poškození a regenerace vděčíme opět zvířecím studiím hlodavců. Vlivem pankreatitidy a její léčby dochází k poškození buněk exokrinního parenchymu a to acinárních a duktálních buněk. Léčbou Caeruleinem dochází k apoptóze a nekróze acinárních buněk. Poškození vede ke smrti acinárových buněk a k dediferenciaci acinů. Dediferenciace souvisí s vyléváním zymogenních granul a tím ke zmenšení buněk, které následně připomínají spíše duktální buňky. Popsanému procesu, který je vidět na obrázku č 9, se říká metaplazie. Až zánět pankreatu ustoupí, mohou se acinové buňky regenerovat samoreplikací, nebo dediferenciací buněk podobných metaplastickým kanálům do normálního stavu. Během několika týdnů u zvířat dojde k zotavení pankreatu, a tím získá i svou normální buněčnou strukturu a funkci. Exokrinní tkáň u lidí potvrzuje metaplazii i buněčnou proliferaci. [47]



Obrázek č.9: Regenerace exokrinní části. Upraveno dle (2)

. Jsou známé studie, které poukazují na látky, které nepříznivě ovlivňují regeneraci slinivky či jí úplně zastavují. Morfin je opioid, často používaná látka proti bolesti při akutní pankreatitidě. Je známo, že opioidy neblaze ovlivňují imunitní systém a další pohnutky v těle. Byly sledovány následky morfinu na léčbu akutní pankreatitidy. Výsledkem je zhoršení onemocnění, nekrózy, střevní permeabilizaci a zvýšená bakteriální translokace. Do budoucna by měla být zvážena léčba morfinem a případná nahraditelnost jinými léčivy. [48]

Zajímavým a logickým návrhem, jak zrychlit regeneraci slinivky, je ulehčení a zaměření se na snížení hladiny lipidů. Slinivka je oslabena po akutní pankreatitidě a snížení hladiny lipidů jí prospěje. [49]

ZÁVĚR

Za posledních 15 let došlo k výraznému posunu ve spolehlivosti diagnostiky a terapie pankreatitid. Moderní metody dokážou lépe zobrazit celkový stav slinivky břišní a její funkci. Diagnostická metoda smykových vln příznivě pomáhá při diagnostice, avšak je zapotřebí dalších studií pro uvedení do praxe. Byly lépe popsány funkce hvězdicovitých buněk, se zaměřením na hlubší probádání jejich zapojení v chronické pankreatitidě a karcinomu pankreatu. Nejzajímavějším a stále málo popsaným odvětvím je regenerace slinivky břišní. Stále máme k dispozici pouze střípky probíhajících mechanismů regenerace, jak endokrinní části, tak exokrinní části. Věřím, že existuje způsob, jak nahradit zničenou tkáň pankreatu za plně funkční, jen je potřeba dát vědě ještě pár let.

POUŽITÁ LITERATURA

- [1] RIEGR, Karel Hubert. Možnosti radiosenzibilizace nádorových buněk karcinomu pankreatu. Pardubice, 2017. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice. Vedoucí práce Jiřina Vávrová.
- [2] BALEJOVÁ, Aneta. Karcinom pankreatu-zhoubný nádor slinivky břišní. Dostupné z: http://old.lf.upol.cz/fileadmin/user_upload/LF-kliniky/hippokrat/Obory/Onkologie/Karcinom_pankreatu.pdf 10.4.2019.
- [3] BARVA, Ladislav. Játra, žlučník, slinivka břišní [online]. Brno, 2009 [cit. 2019-04-10]. Dostupné z: <<https://is.muni.cz/th/dl52p/>>. Bakalářská práce. Masarykova univerzita, Fakulta sportovních studií. Vedoucí práce Jitka Hanzlová.
- [4] Ferdek, PE, Jakubowska, MA Biologie pankreatických hvězdných buněk - více než jen rakovina pankreatu. Pflugers Arch - Eur J Physiol 469, 1039–1050 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1968-0>
- [5] ČIHÁK, Radomír. Anatomie 2. Třetí, upravené a doplněné vydání. Praha : Grada, 2016. ISBN 978-80-247-4788-0.
- [6] Burbridge, C., Randall, J.A., Sanchez, R.J. et al. Symptoms and Dietary Impact in Hypertriglyceridemia-Associated Pancreatitis: Development and Content Validity of Two New Measures. Pharmacoeconomics Open 4, 191–201 (2020). <https://doi.org/10.1007/s41669-019-0155-y>
- [7] MUNIR, Fahad et al. Current status of diagnosis and Mesenchymal stem cells therapy for acute pancreatitis. Physiological Reports [online]. 2019, vol. 7, no. 21
- [8] BENEŠOVÁ, Monika. Ošetrovatelská péče o nemocného s akutní pankreatitidou. Praha, 2011. Bakalářská práce. Karlova Univerzita. Vedoucí práce Mgr. Renata Vytejková
- [9] Krystyník, O. AND Gajdová, J. Inkretinová léčba a riziko akutní pankreatitidy. Solen, 2012/04/24 2012, vol. 26, no. 1, p. 39-42
- [10] BYUNG-MOO YOO, TAE-YOUNG OH, MARIE YEO, JEONG-SANG LEE, YOUNG JOON SURH a BYOUNG-OK AHN. Novel antioxidant ameliorates the fibrosis and in-

flammation of cerulein-induced chronic pancreatitis in a mouse model. Elsevier BV TAG (S) Medicína, 2005. DOI: 10.1159 / 000085268

- [11] Dítě, P., Trna, J., Novotný, I., Floreanová, K., Nechutová, H. AND Geryk, E. Chronická pankreatitida v roce 2011. Vnitr Lek, 2011, vol. 57, iss. 11, p. 891-896
- [12] Perbtani Y, Forsmark CE. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. F1000Res. 2019 Nov 26;8:F1000 Faculty Rev-1991. doi: 10.12688/f1000research.20779.1. PMID: 31824646; PMCID: PMC6880257.
- [13] LI, Huazhi et al. Early ultrasound-guided percutaneous catheter drainage in the treatment of severe acute pancreatitis with acute fluid accumulation. Experimental and Therapeutic Medicine [online]. 2018, vol. 16, no. 3, s. 1753. ISSN 17920981
- [14] CSc, P.F. Pankreatitidy v dětském věku. Pediatr. praxi, 2003/12/31 2003, vol. 4, no. 2, p. 67-70.
- [15] Razavi, D., Ljung, R., Lu, Y., Andrén-sandberg, Å., & Lindblad, M. (2011). Reliability of acute pancreatitis diagnosis coding in a national patient register: A validation study in sweden. Pancreatology, 11(5), 525-32. doi:<http://dx.doi.org/10.1159/000331773>
- [16] GUI, F., et al. Trypsin Activity Governs Increased Susceptibility to Pancreatitis in Mice Expressing Human PRSS10RW1S34RfeSDcfkexd09rT3R122H1RW1S34RfeSDcfkexd09rT3. Journal of Clinical Investigation, 01, 2020, vol. 130, no. 1. pp. 189-202 ProQuest Central. ISSN 00219738. DOI <http://dx.doi.org/10.1172/JCI130172>
- [17] H. SHERMANOVÁ, Mara, Ruth T. YU, Dannielle D. ENGLE, David A. TUVESON, Ronald M. Evans a Ronald M. EVANS. Itamin D Receptor-Mediated Stromal Reprogramming Suppresses Pancreatitis and Enhances Pancreatic Cancer Therapy. CELL PRESS, 600 TECHNOLOGICKÉ SEKCE, 5. FLOOR, CAMBRIDGE, MA 02139 USA. 2014, 159(1), 80-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.08.007>. ISSN 0092-8674
- [18] DÍTĚ, Petr, Martina BOJKOVÁ, Jarmila ŠÍMOVÁ, Bohuslav KIANIČKA, Tomáš KUPKA, Lenka DOVRTĚLOVÁ, Arnošt MARTÍNEK a Miroslav SOUČEK. Pokroky

v diagnostice a terapii akutní pankreatitidy. Acta medicinae, Brno: ERA Média, 2016, roč. 2016, č. 6, s. 59-61. ISSN 1805-398X

- [19] SCHEPERS, Nicolien J. et al. Early management of acute pancreatitis. Best Practice & Research [online]. 2013, vol. 27, no. 5, s. 727-43
- [20] MALLICK, Bipadabhanjan et al. Differences between the outcome of recurrent acute pancreatitis and acute pancreatitis. JGH Open [online]. 2018, vol. 2, no. 4, s. 134-138.
- [21] DURMAZ, M.S., et al. Effectiveness of Shear Wave Elastography in the Diagnosis of Acute Pancreatitis on Admission. Medical Ultrasonography, 2018, vol. 20, no. 3. pp. 278-284 ProQuest Central. ISSN 18444172. DOI <http://dx.doi.org/10.11152/mu-1398>
- [22] SANJAY, Timilsina et al. Triad of Diabetic Ketoacidosis, Hypertriglyceridemia, and Acute Pancreatitis: Severity of Acute Pancreatitis May Correlate with the Level of Hypertriglyceridemia. Cureus [online]. 2019, vol. 11, no. 6
- [23] MORINVILLE, VERONIQUE D., HUSAIN, SOHAIL Z., BAI, HARRISON, et al. Definitions of Pediatric Pancreatitis and Survey of Present Clinical Practices. 2012, , 261-265. DOI: 10.1097 / MPG.0b013e31824f1516
- [24] NAGESH, M. R., N. VIJAYAKUMAR a Keserla BHAVANI. A Review on Diabetes Mellitus- An Annihilatory Metabolic Disorder. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research [online]. 2020, vol. 12, no. 2, s. 232-235
- [25] Digestive System Diseases and Conditions - Chronic Pancreatitis; Researchers at Brigham and Women's Hospital Release New Data on Chronic Pancreatitis (Diagnosis of Chronic Pancreatitis Incorporating Endosonographic Features, Demographics, and Behavioral Risk). Atlanta: , Apr 21, 2017 ProQuest Central. ISBN 15316459
- [26] SUTHERLAND, DAVID ER), RADOSEVICH, DAVID M., BELLIN, MELÉNA D., et al. Total Pancreatectomy and Islet Autotransplantation for Chronic Pancreatitis. 2012, , 26. DOI: 10.1016 / j.jamcollsurg.2011.12.040
- [27] DUMONCEAU, J-M., (DELHAYE, M., TRINGALI, A., et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Guidelines. 2012, , 784-796. DOI: 10.1055 / s-0032-1309840.

- [28] Kadaj-Lipka R, Lipiński M, Adrych K, et al. Diagnostická a terapeutická doporučení pro chronickou pankreatitidu. Doporučení pracovní skupiny Polské gastroenterologické společnosti a Polského pankreatického klubu. *Prz Gastroenterol* . 2018; 13 (3): 167–181. doi: 10,5114 / str. 2018,78067
- [29] Kawada, N., Tanaka, S., Uehara, H., Ohkawa, K., Yamai, T., Takada, R., Shiroeda, H., Arisawa, T., & Tomita, Y. (2014). Potential use of point shear wave elastography for the pancreas: a single center prospective study. *European journal of radiology*, 83(4), 620–624. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.11.029>
- [30] Digestive System Diseases and Conditions - Pancreatitis; Reports Outline Pancreatitis Study Findings from Shinshu University [Current Concepts and Diagnosis of IgG4-Related Pancreatitis (Type 1 AIP)]. Atlanta: , Sep 17, 2016 ProQuest Central. ISBN 15316386.
- [31] MACOUNOVÁ, Eva. STANOVENÍ ENZYMŮ V KLINICKOBIOCHEMICKÉ LABORATOŘI. Hradec Králové, 2014. Bakalářská práce. UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ. Vedoucí práce Prof. MUDr. Jaroslav Dršata, CSc.
- [32] CAPURSO, G., et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency: Prevalence, Diagnosis, and Management. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 2019, vol. 12. pp. 129-139 ProQuest Central. DOI <http://dx.doi.org/10.2147/CEG.S168266>
- [33] R-Biopharm AG; Patent Issued for Diagnostic Method for Detecting Disturbances of the Pancreas. Atlanta: , Apr 24, 2013 ProQuest Central. ISBN 1945-8711.
- [34] Digestive System Diseases and Conditions - Chronic Pancreatitis; Researchers from Medical University Report Details of New Studies and Findings in the Area of Chronic Pancreatitis (the Alcohol Dehydrogenase Isoenzyme as a Potential Marker of Pancreatitis). Atlanta: , Dec 15, 2018 ProQuest Central. ISBN 15316386
- [35] Digestive System Diseases and Conditions - Acute Pancreatitis; Studies by C.V. Lopes and Co-Authors Describe New Findings in Acute Pancreatitis (the Role of Linear Endosonography for the Diagnosis of Acute Pancreatitis when Other Methods Failed). Atlanta: , Feb 25, 2019 ProQuest Central. ISBN 15436756

- [36] Walkowiak, Jaroslaw; Nousia-Arvanitakis, Sanda; Henker, Jobst; Stern, Martin; Sinaasappel, Maarten; Dodge, John A. Nepřímé testy pankreatických funkcí u dětí, *Žurnál dětské gastroenterologie a výživa*: únor 2005 - svazek 40 - 2. vydání - str. 107-114
- [37] KOCNA, P., et al. Test exokrinní funkce pankreatu–13C-MTG dechový test. *HPB Bulletin*, 2004, 12.3: 76-77.
- [38] J Enrique Domínguez-Muñoz, Peter Malfertheiner, Optimalizovaný sérový pankreolauryl test pro diferenciaci pacientů s chronickou pankreatitidou a bez ní, *Clinical Chemistry*, Svazek 44, 4. vydání, 1. dubna 1998, stránky 869–875, <https://doi.org/10.1093/clinchem/44,4,869>
- [39] Bojková, M.M. AND Dítě, P.M.P. Obezita ve vztahu k onemocnění pankreatu. *Solen*, 2016/09/01 2016, vol. 18, no. 4, p. 176-178.
- [40] Digestive System Diseases and Conditions; Research Data from Department of Biochemistry Update Understanding of Pancreatitis (D-Dimer, a Potential Marker for the Prediction of Severity of Acute Pancreatitis). Atlanta: , Oct 17, 2015 ProQuest Central. ISBN 15316386
- [41] BALAJI, S., et al. Epigenetic Control of Pancreatic Regeneration in Diabetes. *Genes*, 09, 2018, vol. 9, no. 9 ProQuest Central. DOI <http://dx.doi.org/10.3390/genes9090448>
- [42] BILAL, Mohammad. Evaluation and management of acute pancreatitis. *World Journal of Clinical Cases*. Baishideng Publishing Group Inc, 7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA, 2019. DOI: 10.12998 / wjcc.v7.i9.1006. ISSN 2307-8960.
- [43] JANISCH, Nigeen H. a Timothy B. GARDNER. Advances in Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology Clinics of North America* [online]. 2016, **45**(1), 1-8 [cit. 2019-05-31]. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.10.004. ISSN 08898553. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889855315001053>
- [44] DUMONCEAU, J. -M., ANDRIULLI, A, DEVIERE, J., et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Guidelines*. 2012, , 503-515. DOI: 10,1055 / s-0029-1244208

- [45] Y GRAHAM, David, Tony TRANG a Johanna CHAN. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21st century. *World Journal of Gastroenterology*. 2014, (20), 33. DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11467
- [46] http://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&qid=2&SID=C3uRhLtoadBIV6Kx1jc&page=1&doc=5.
- [47] Zhou Q, Melton DA. Pancreas regeneration. *Nature*. 2018 May;557(7705):351-358. doi: 10.1038/s41586-018-0088-0. Epub 2018 May 16. Erratum in: *Nature*. 2018 Aug;560(7720):E34. PMID: 29769672; PMCID: PMC6168194.
- [48] Ehrmann, J. Cholelitiáza. *Solen*, 2008, vol. 10, iss. 1, p. 19-24.
- [49] BARLASS, U., et al. Morphine Worsens the Severity and Prevents Pancreatic Regeneration in Mouse Models of Acute Pancreatitis. *Gut*, 04, 2018, vol. 67, no. 4. pp. 600 ProQuest Central. ISSN 00175749. DOI <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313717>.

OBRÁZKY

- [1] ŠTEGY. Slinivka – příznaky, rakovina, umístění v těle. In: Beoriginals.cz [online]. 2017, 2017 [cit. 2020-07-13]. Dostupné z: <http://beoriginals.cz/slinivka-priznaky-rakovina-umisteni-v-tele/>
- [2] Zhou Q, Melton DA. Pancreas regeneration. *Nature*. 2018 May;557(7705):351-358. doi: 10.1038/s41586-018-0088-0. Epub 2018 May 16. Erratum in: *Nature*. 2018 Aug;560(7720):E34. PMID: 29769672; PMCID: PMC6168194.
- [3] Hronek, Miloslav. 2013. *Praktická Cvičení Z Morfologie a Fyziologie : (Pro Posluchače Farmaceutické Fakulty)*. Prague: Karolinum Press. Accessed July 13, 2020. ProQuest Ebook Central
- [4] Obrázek dostupný z: <https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/home>
- [5] Ali, Syed Z., MD, FRCPath, FIAC, Erozan, Yener S., MD, and Hruban, Ralph H., MD. 2009. *Atlas of Pancreatic Cytopathology : With Histopathologic Correlations*. New York: Springer Publishing Company. Accessed July 13, 2020. ProQuest Ebook Central.

[6] BENEŠOVÁ, Monika. Ošetrovatelská péče o nemocného s akutní pankreatitidou. Praha, 2011. Bakalářská práce. Karlova Univerzita. Vedoucí práce Mgr. Renata Vytejčková