

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Mirosław Dolecki

Przydatność oznaczania poziomu cytokin
w surowicy krwi chorych na ostre zapalenia trzustki

Praca doktorska

Promotor: prof. dr hab. med. Danuta Karcz

Pracę wykonano w II Katedrze Chirurgii Ogólnej Collegium Medicum
Kierownik jednostki: prof. dr hab. med. Danuta Karcz

Kraków 2005

*Pani Profesor Danucie Karcz
składam serdeczne podziękowania za
stworzenie możliwości prowadzenia badań,
pomoc naukową i olbrzymie
zaangażowanie w realizację
niniejszej pracy doktorskiej*

*Pani Docent Józefie Panek
składam serdeczne podziękowania za
inspirację i cenne uwagi przy realizacji
niniejszej pracy*

Spis treści

| | | |
|-------------|---|-----------|
| I. | WSTĘP | 6 |
| I.1 | Rys historyczny badań nad ostrym zapaleniem trzustki..... | 6 |
| I.2 | Czynniki etiologiczne w ostrym zapaleniu trzustki | 9 |
| I.3 | Mediatory odczynu zapalnego - cytokiny | 11 |
| I.3.1 | Charakterystyka badanych cytokin: | 18 |
| I.3.2. | Cytokiny w ostrym zapaleniu trzustki | 21 |
| II. | ZAŁOŻENIA I CEL PRACY | 24 |
| III. | MATERIAŁ I METODY BADAWCZE | 28 |
| III.1 | Badana grupa chorych..... | 28 |
| III.2 | Metodyka badań..... | 32 |
| III.2.1 | Rozpoznanie ostrego zapalenia trzustki | 32 |
| III.2.2 | Ocena stopnia ciężkości schorzenia w skali Trapnella..... | 35 |
| III.2.3 | Ocena stopnia ciężkości chorych w skali APACHE II..... | 36 |
| III.2.4 | Leczenie | 37 |
| III.2.4.1 | Leczenie zachowawcze | 37 |
| III.2.4.2 | Endoskopowa wsteczna cholangiopankreatografia i papillotomia..... | 40 |
| III.2.4.3 | Cholecystectomy laparoskopowa | 41 |
| III.3 | Metody statystyczne..... | 42 |
| IV. | WYNIKI..... | 44 |
| IV.1 | Wartości średniego poziomu interleukin w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii i stopnia ciężkości choroby | 44 |
| IV.1.1 | Wartości średniego poziomu interleukiny-1 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii i stopnia ciężkości choroby ... | 45 |
| IV.1.1.1 | Średni poziom interleukiny-1 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby | 45 |
| IV.1.1.2 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-1 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby..... | 46 |
| IV.1.1.3 | Średni poziom interleukiny-1 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby | 48 |
| IV.1.1.4 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-1 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby..... | 49 |

| | | |
|----------|--|----|
| IV.1.2 | Wartości średniego poziomu interleukiny-2 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii i stopnia ciężkości choroby ... | 51 |
| IV.1.2.1 | Średni poziom interleukiny-2 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby | 51 |
| IV.1.2.2 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-2 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby..... | 52 |
| IV.1.2.3 | Średni poziom interleukiny-2 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby | 53 |
| IV.1.2.4 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-2 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby..... | 55 |
| IV.1.3 | Wartości średniego poziomu interleukiny-6 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii i stopnia ciężkości choroby ... | 57 |
| IV.1.3.1 | Średni poziom interleukiny- 6 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby | 57 |
| IV.1.3.2 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-6 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby..... | 58 |
| IV.1.3.3 | Średni poziom interleukiny-6 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby | 59 |
| IV.1.3.4 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-6 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby..... | 61 |
| IV.1.4 | Wartości średniego poziomu interleukiny-8 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii i stopnia ciężkości choroby ... | 63 |
| IV.1.4.1 | Średni poziom interleukiny- 8 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby | 63 |
| IV.1.4.2 | Zmiany względne średniego stężenia interleukiny-8 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby..... | 64 |
| IV.1.4.3 | Średni poziom interleukiny-8 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby | 65 |
| IV.1.4.4 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-8 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby..... | 67 |

| | | |
|--------------|---|------------|
| IV.1.5 | Wartości średniego poziomu interleukiny-10 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii i stopnia ciężkości choroby ... | 69 |
| IV.1.5.1 | Średni poziom interleukiny-10 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby | 69 |
| IV.1.5.2 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-10 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby..... | 70 |
| IV.1.5.3 | Średni poziom interleukiny-10 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby | 71 |
| IV.1.5.4 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-10 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby..... | 73 |
| IV.1.6 | Wartości średniego poziomu interleukiny-12 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii i stopnia ciężkości choroby ... | 75 |
| IV.1.6.1 | Średni poziom interleukiny-12 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby | 75 |
| IV.1.6.2 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-12 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby..... | 76 |
| IV.1.6.3 | Średni poziom interleukiny-12 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby | 77 |
| IV.1.6.4 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-12 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby..... | 79 |
| IV.2 | Korelacja pomiędzy średnim poziomem interleukin a stanem chorego wyrażonym skalą APACHE II..... | 81 |
| IV.3 | Korelacja pomiędzy średnim poziomem interleukin a stanem chorego wyrażonym skalą Trapnella | 88 |
| IV.4 | Podsumowanie wyników..... | 94 |
| IV.4.1 | Średni poziom interleukin w OZT o etiologii alkoholowej..... | 94 |
| IV.4.1 | Średni poziom interleukin w OZT o etiologii kamiczej..... | 96 |
| IV.4.3 | Średni poziom interleukin w postaci martwiczej OZT..... | 98 |
| IV.4.4 | Średni poziom interleukin w postaci obrzękowej OZT..... | 100 |
| IV.4.5 | Porównanie odpowiedzi cytokinalnej w OZT o różnej etiologii i różnym stopniu ciężkości | 102 |
| V. | DYSKUSJA..... | 107 |
| VI. | WNIOSKI..... | 123 |
| VII. | STRESZCZENIE | 124 |
| VIII. | SUMMARY..... | 126 |

| | |
|-------------------------------|------------|
| IX. PIŚMIENNICTWO..... | 128 |
| X. ANEKS | 151 |

I. WSTĘP

I.1 Rys historyczny badań nad ostrym zapaleniem trzustki

Anatomiczne pojęcie trzustki pojawiło się po raz pierwszy w starożytnej Grecji. Około 100 roku n.e. grecki medyk Rufus z Efezu użył do jej opisu określenia „pancreas” z greckiego pan [wszystko, całość] i kreas [mięso] mając na uwadze konsystencję trzustki, pozbawionej kości, chrząstek czy wyraźnych elementów łącznotkankowych (29). Przeglądając starożytne kanony medycyny, czy odwzorowane z nich podręczniki ze Średniowiecza, nie stwierdza się jakiegokolwiek wzmianki na temat chorób trzustki. Wojciech Nowopolski, autor „Fabricatio Hominis” – pierwszego [1551 r.] w Polsce podręcznika anatomii opisując jamę brzuszną pomija ten narząd, aczkolwiek Andrzej Glaber z Kobylina w swoim dziele „Problemata Aristoteli” na rysunku przedstawiającym części ciała człowieka wyraźnie zaznacza trzustkę (pancreas) pod przeponą, pomiędzy wątroba a śledzioną (167). Pierwsze opisy przypominające ostre zapalenie trzustki pochodzą z XVII wieku; znajdujemy je w źródłach pisanych u Bonetusa w 1664 r. i Morgagni’ego w 1691 r. (29). W 1672 roku Tulpius opisał rozległy ropień trzustki – można to uznać za pierwszą publikację przedstawiającą schorzenie tego narządu (29). W 1874 roku Zenker opisał przypadek nagłego zgonu w rezultacie krwotoku do trzustki wprowadzając do medycyny określenie – ostre zapalenie trzustki, a Balzer w 1879 roku opisał ostre zapalenie trzustki z towarzyszącą martwicą tłuszczową (11, 37). Badając przyczyny powstania ostrego zapalenia trzustki Opie w 1901 po stwierdzeniu kamieni w przewodach żółciowych zmarłej na OZT zaproponował teorię wspólnego kanału – zakładała ona, że przedostanie się żółci do przewodu trzustkowego z powodu zablokowania brodawki Vatera przez konkrement może być przyczyną OZT (128, 129).

W 1919 r. Archibald odkrył, że można wywołać OZT podnosząc ciśnienie w przewodach trzustkowych zwierząt doświadczalnych, aczkolwiek prekursorem tej teorii był Claude Bernard, który w 1850 roku po raz pierwszy wywołał doświadczalnie OZT wstrzykując oliwę do przewodu trzustkowego psa (168). W 1936 roku Rich i Duff eksperymentalnie wykazali, że ucieczka soku trzustkowego do przestrzeni międzykomórkowej powoduje obrzęk trzustki, martwicę tkanki tłuszczowej oraz martwicę naczyń krwionośnych prowadząc do krwotoku. Stwierdzili, że za zmiany te odpowiedzialne są enzymy lipolityczne i proteolityczne (29). W 1942 roku wykazano związek przyczynowy spożycia alkoholu z rozwojem OZT (133).

W latach pięćdziesiątych XX-go wieku podkreślono rolę zakażenia żółci w powstawaniu OZT i ewolucji w kierunku OZT o ciężkim przebiegu (53, 171, 174,). Natomiast w latach sześćdziesiątych ubiegłego stulecia stwierdzono, że hipertrójglicydemia związana z defektem lipazy lipoproteinowej może być jedną z przyczyn OZT (117, 156). Z tego okresu pochodzą również pionierskie prace Gabryelewicza o zaburzeniach hemostazy w przebiegu OZT (52, 62, 65). Początek lat osiemdziesiątych ubiegłego stulecia to zastosowanie metod endoskopowych w leczeniu żółciopochodnego OZT. W 1980 r. Safrany opisał korzystny wpływ endoskopowej sfinkterotomii zwieracza Oddiego na przebieg i zmniejszenie powikłań w żółciopochodnym OZT (147). Doniesienia te zostały potwierdzone przez innych badaczy, aczkolwiek nie brak doniesień podważających tę opinię (50, 56, 78, 119, 198). Dużym postępem w ostatnich dekadach ubiegłego stulecia było wprowadzenie nowych metod diagnostyki obrazowej - tomografii komputerowej oraz ultrasonografii jamy brzusznej. Tomografia komputerowa z użyciem środka cieniującego pozwala na ocenę stopnia nasilenia zmian martwiczych w obrębie trzustki, przestrzeni zaotrzewnowej oraz wykrycie okołotrzustkowych zbiorników płynu.

Wykazano, że obraz TK koreluje z przebiegiem klinicznym choroby i stopniem jej ciężkości (37). Z kolei badanie USG jest badaniem nieinwazyjnym, bezpiecznym [może być wykonywane nawet u kobiet ciężarnych] pozwalającym na ustalenie etiologii schorzenia. Modyfikacje tego podstawowego badania USG takie jak ultrasonografia endoskopowa [EUS], USG-doppler i power doppler pozwalają na bardziej wyrafinowaną ocenę chorego narządu. Dzięki tym badaniom można wykazać obecność kamieni w przewodach żółciowych, ocenić stopień upośledzenia przepływu trzewnego a co za tym idzie przewidzieć rozległość zmian martwiczych w polu trzustkowym (84).

Wprowadzono szereg skal klinicznych określających stopień ciężkości OZT. Do najczęściej stosowanych należą: Ransona, Blamey'a, Balthasara, Trapnella oraz skala APACHE II (85, 94, 102, 178, 179). Dzięki ich zastosowaniu możemy już w momencie przyjęcia chorego poprzez właściwą ocenę jego stanu wdrożyć odpowiednie leczenie (151). Ostatnia dekada ubiegłego stulecia, to odkrycie wpływu nadmiernej stymulacji układu białokrwinkowego i mediatorów zapalenia na powstanie ogólnoustrojowej reakcji zapalnej [SIRS], która pozbawiona hamowania zwrotnego prowadzi do wyczerpania sił życiowych organizmu (12, 125, 129, 130, 148). Wiodącą rolę w tej stymulacji odgrywają cytokiny a zwłaszcza prozapalne takie jak IL-1, IL-6 i IL-8 (123, 150). Odkrycie wpływu cytokin na wzbudzenie ogólnoustrojowej reakcji zapalnej a także możliwość jej hamowania [przez zastosowanie inhibitorów cytokin i przeciwciał przeciw cytokinom prozapalnym] jest współcześnie jednym z ważnych problemów badawczych medycyny doświadczalnej (68, 150, 185, 197).

I.2 Cynniki etiologiczne w ostrym zapaleniu trzustki

Niezależnie od umiejscowienia geograficznego wszyscy badacze podają, że głównymi czynnikami sprawczymi w ozt są kamica przewodów żółciowych i nadmierne spożycie alkoholu. Stanowią one w sumie około 80 % przypadków (41, 93). Pozostałe 20 % określane jest jako tzw. idiopatyczne. Interesującym spostrzeżeniem ostatnich lat jest to, iż 60% z grupy idiopatycznego OZT rozwinęło się na tle microlithiasis lub zagęszczenia żółci (2, 3). Powiązanie OZT z kamcią przewodów żółciowych ma długą historię. Zakładano, że kamień blokujący odpływ żółci powoduje jej zarzucanie do przewodu trzustkowego, co w dalszej konsekwencji prowadzi do powstania i rozwoju OZT (128,129). W 1974 roku Acosta opublikował teorię migrującego kamienia, która zakładała, że ostre żółciopochodne zapalenie trzustki powstaje w wyniku przedostawania się małych kamieni do przewodu żółciowego wspólnego i następowego zarzucania żółci do przewodu trzustkowego (2, 3, 139). Powoduje to aktywację proenzymów trzustkowych już w obrębie miększu trzustki (73, 96, 118). Szereg badań podkreśla udział bakterii w inicjowaniu OZT. Obecność w żółci drobnoustrojów takich jak *Staphylococcus*, *Escherichia coli* oraz beztlenowców: *Bacterioides*, *Clostridia* powoduje uwalnianie z żółci niezwiązanych soli żółciowych, uwalnia hydrolazy lizosomalne, co aktywuje proenzymy proteolityczne trzustki a w efekcie końcowym prowadzi do wystąpienia martwiczo-krwotocznej postaci OZT (53, 59, 171, 174). U 5% osób spośród przewlekle spożywających alkohol rozwija się ostre zapalenie trzustki. Część autorów uważa, że przyczyną jest gromadzenie trzustkowych złogów białkowych w przewodach trzustkowych jako wynik przewlekłej stymulacji wydzielania trzustkowego (133). Inni autorzy podkreślają bezpośredni destrukcyjny wpływ alkoholu na komórki pęcherzykowe przez uszkodzenie lipidowej struktury błony komórkowej.

Stwierdzono również, że alkohol upośledza zaopatrzenie komórek trzustki w tlen, czy to przez zmniejszenie saturacji tlenem hemoglobiny, czy to przez zwiększenie wydzielania mediatorów takich jak: bradykinina, histamina, prostaglandyny i serotonina. Również bardzo interesujące jest założenie, że alkohol [poprzez tworzenie tzw. kwasu nadoctowego] może być czynnikiem indukującym powstanie wolnych rodników tlenowych, których rola w patogenezie OZT jest niepodważalna (1, 26, 44, 55, 88, 168).

Pozostałe czynniki etiologiczne prowadzące do powstania OZT to:

1. Hiperlipoproteinemie – duże cząsteczki chylomikronów są przyczyną mikrozatorów w krążeniu trzustkowym prowadząc do uszkodzenia komórek wydzielniczych i wewnątrzkomórkowej aktywację proenzymów.
2. Nadczynność przytarczyc.
3. Leki – tiazydy, kortykosterydy, tetracykliny, estrogeny, cytostatyki.
4. Pasożyty np. glistnica, zakażenie przywrą chińską.
5. Jady niektórych skorpionów.
6. Infekcje wirusowe np. wirusy Coxackie, infekcje *Mycoplasma pneumoniae* i bakteryjne np., *Campylobacter jejuni*, *Legionella*.
7. Wady rozwojowe np. trzustka dwudzielna.
8. Zaburzenie czynności zwieracza Oddiego.
9. Ucisk przewodu trzustkowego spowodowany torbielą przewodu żółciowego wspólnego.
10. Choroby naczyniowe np. zapalenie tętnic lub zator naczyń trzustkowych.
11. Urazy mięszu trzustki.
12. W 5 – 13% przypadków OZT nie udaje się ustalić przyczyny.

I.3 Mediatorzy odczynu zapalnego - cytokiny

Zapalenie jako reakcja obronna organizmu na uraz pojawia się u wielokomórkowców we wczesnym okresie rozwoju filogenetycznego. Opisane przez Celsusa i Galena składowe odczynu zapalnego mają za zadanie eliminację czynnika uszkodzającego, a następnie likwidację martwych komórek i tkanek. O ile rola komórek, i zjawisk komórkowych [diapedeza, chemotaksja, fagocytoza] w powstawaniu i przebiegu odpowiedzi zapalnej jest już dość dobrze poznana, to funkcja i udział mediatorów zapalnych zarówno osoczowych jak i komórkowych jest ciągle niejasna, co więcej z upływem czasu odkrywano coraz to nowe mediatorzy zapalenia a nazewnictwo tych mediatorów, w tym także cytokin jest bardzo różne. Przykładowo - jeżeli cytokina była odkryta równocześnie przez kilka ośrodków to ta sama cząsteczka przyjmuje różne nazwy, a próby ujednoczenia mianownictwa podejmowane przez Międzynarodowe Towarzystwo Immunologiczne są na razie bezowocne (49, 190).

Istnienie „nieznanych czynników” prowadzących do wstrząsu podejrzewał już w 1919 roku amerykański fizjolog Walter Cannon z Harvard Medical School w Bostonie. Jako lekarz frontowy we Francji w czasie pierwszej wojny światowej prowadził swe obserwacje pośród ciężko rannych żołnierzy. Pisał: „...bezsprzecznie wykrwawienie odgrywa ważną rolę w rozwoju tego stanu [wstrząsu] podobnie ważna jest infekcja; ale odnotowałem przypadki gdzie krwotok i infekcja były nieobecne a wstrząs był obserwowany. Te fakty prowadzą do wyciągnięcia wniosku, że oprócz infekcji i wykrwawienia, są jeszcze inne, nieznane czynniki.” (30)

25 lat później znakomity chirurg, Moore, autor pionierskich prac w dziedzinie metabolizmu w chirurgii sugerował istnienie czynnika wytwarzanego przez zakażone lub

uszkodzone tkanki, który nazwał „woundagonist”, stanowiący dla organizmu gospodarza sygnał do zagorączkowania, krążeniowej i neurohormonalnej odpowiedzi celem odwrócenia śmiertelnych następstw uszkodzenia organizmu (114).

Na bazie podobnych klinicznych spostrzeżeń dwaj immunolodzy Alick Isaack i Jean Lindemann z National Institute for Medical Research w Londynie w 1957 roku odkryli białko pojawiające się w organizmie gospodarza po wnikięciu weń wirusa, które nazwali interferonem. W 1958 roku Marks badając reakcję tuberkulinową u zwierząt grzliczych stwierdził, że etapem poprzedzającym martwicę jest uszkodzenie komórek przez substancje produkowane przez aktywowane antygenem limfocyty, nazwano je początkowo substancjami rozpuszczalnymi pochodzenia limfocytarnego [lymphocyte activation products LAP] a następnie limfokinami (107). Osiągnięciem krakowskich uczonych [prof. Koj z UJ] były badania nad proteinami osocza pobudzającymi hepatocyty do syntezy białek ostrej fazy (86, 87). W latach osiemdziesiątych odkryto, że w odpowiedzi na infekcję gram-ujemnymi bakteriami układ siateczkowo-śródbłonkowy gospodarza produkuje nieznanne dotąd czynniki będące polipeptydami lub niskocząsteczkowymi białkami (112, 187).

Postęp w dziedzinie biologii molekularnej a mianowicie zastosowanie technik immunoenzymatycznych ELISA [Enzyme Linked Immunosorbent Assay], wprowadzenie nowych metod inżynierii genetycznej oraz opracowanie metody produkcji przeciwciał monoklonalnych przez Milsteina i Kohlera było kolejnym ważnym krokiem w poznaniu odpowiedzi ustroju na uraz. Pierwsze cytokiny: NGF [nerve growth factor – czynnik wzrostu nerwów] i EGF [epidermal growth factor – czynnik wzrostu naskórka] wyizolowali Rita Levi-Montalcini i Stanley Cohen. W tym miejscu należy parę chwil poświęcić historii. Od dawna lekarze zauważali remisję nowotworów złośliwych

u chorych, u których doszło do ostrych zakażeń bakteryjnych np. paciorkowcami. Nowojorski chirurg Coley na początku XX wieku stwierdził zanik mięsaka u chorego, który zachorował na różę. Spostrzeżenie to wykorzystał praktycznie. Podawał chorym na nowotwór nadsącz z hodowli bakterii *Streptococcus pyogenes* i *Serratia marcescens* – preparat ten nazwał toksyną Coley’a uzyskując wiele pozytywnych odpowiedzi, a u kilkudziesięciu chorych całkowite wyleczenie. Wydaje się, że czynnik Coley’a to egzotoksyny bakteryjne stymulujące organizm do wzmożonej produkcji TNF. Brak dalszych badań nad toksyną Coley’a opóźnił odkrycie TNF o 80 lat.

Jak wcześniej wspomniano odkrywanie coraz to nowych cytokin wprowadziło wiele zamętu w ich nazewnictwie Zapanował i panuje nadal niesłychany chaos. Znane są przypadki, gdy jedna cytokina ma kilkanaście różnych nazw. Bardzo często badając *in vitro* jej wybraną i ukierunkowaną właściwość nadawano jej nazwę np. TNF czy GM-CSF. Ponadto cytokiny wyprodukowane i aktywowane *in vitro* okazywały się nieskuteczne po zastosowaniu *in vivo*. Po raz pierwszy substancje te wyizolowano z limfocytów i nazwano je limfokinami. Okazało się jednak, że mogą być produkowane również przez monocyty i te nazwano monokinami. Określenie interleukiny powstało w odniesieniu do funkcji, jakie spełniały te substancje – przenoszenie informacji pomiędzy krwinkami białymi. Oczywiście późniejsze badania wykazały, że oprócz wyżej wymienionej, substancje te mają jeszcze szereg rozmaitych funkcji i to nie tylko w odniesieniu do krwinek białych. Nazwa pozostała – w odniesieniu do niektórych, natomiast dla całej rodziny tych mediatorów zapalenia zaproponowano określenie cytokiny. W najbardziej ogólnej definicji cytokiny to hormonopodobne peptydy i niskocząsteczkowe białka [najczęściej glikoproteidy], wpływające na funkcję komórek i warunkujące ich wzajemne oddziaływanie wyłącznie na komórki posiadające swoiste

dlań receptory (7). Działanie to może wystąpić na drodze endokrynej – cytokina osiąga komórki docelowe drogą krwi, parakrynej – cytokina osiąga komórki docelowe drogą dyfuzji w płynie międzykomórkowym; to tłumaczy fakt dlaczego np. silnemu działaniu prozapalnemu nie towarzyszy wysokie stężenie danej cytokiny we krwi, justakryny – wyprodukowana cytokina zostaje zdeponowana na powierzchni macierzystej komórki natomiast komórka docelowa musi związać się z nią swoistym receptorem i autokryny – cząsteczka jest wydzielana i wiązana przez tę samą komórkę – tego typu pobudzenie najczęściej związane jest z procesem nowotworowym, ale jest też spotykane w komórkach normalnych. Aby cytokina zadziałała, komórka docelowa musi posiadać receptor, który stanowi drugie ogniwo w łańcuchu przekazywania informacji. Obecnie wyróżniamy cztery rodzaje receptorów a to: 1) receptory posiadające własną kinazę tyrozynową, zwane receptorowymi kinazami tyrozynowymi 2) receptory działające za pośrednictwem cytoplazmatycznych kinaz tyrozynowych 3) receptory chemokin, należące do receptorów serpentynowych (działających za pośrednictwem białek G) są to jedyne receptory, które posiadają tzw. zjawisko rozszerzonej swoistości - mogą wiązać różne chemokiny i 4) receptory posiadające własną kinazę serynowo-treoninową (43).

Początkowo oddziaływanie cytokin na komórkę docelową tłumaczono mechanizmem sprzężenia zwrotnego zakładając, że istnieją cytokiny hamujące i pobudzające [tzw. teoria chalonów]. Teoria ta okazała się bezzasadna, w miarę upływu czasu znajdowano coraz więcej cytokin pobudzających, a niewiele hamujących. Co więcej nieodwracalność wstrząsu tłumaczono brakiem endogennych antagonistów cytokin i brakiem pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego co wyjaśniało dlaczego niektóre zwierzęta doświadczalne (np. myszy C3H/HeJ) z osłabioną produkcją cytokin prozapalnych przeżywały pomimo poddawaniu ich doświadczalnym czynnikom letalnym (187).

Wysunięto przypuszczenie, że dla pobudzenia potrzebna jest obecność cytokiny, natomiast jej brak ma działanie hamujące. Przypuszczenie powyższe zostało podważone, przynajmniej w odniesieniu do interleukiny-1 z powodu zidentyfikowania we krwi białka – antagonisty tej interleukiny, które okazało się rozpuszczalną formą receptora [została nazwana IL-1Ra], i jeśli ta cytokina wiąże się z rozpuszczalnym receptorem nie działa na komórki docelowe. Następnie okazało się, że większość receptorów cytokin może występować w formie niezwiązanej z błoną komórkową komórki – „adresata”. Podsumowując – receptor może być syntetyzowany i uwalniany do płynu międzykomórkowego, gdzie działa jako inhibitor cytokiny, lub może w postaci związanej na powierzchni komórki „adresata” służyć jako przekaźnik informacji, którą niesie cytokina. Natomiast, co wpływa na dystrybucję produkcji receptorów – błonowe czy rozpuszczalne – na razie nie jest wiadomo. Zachowanie się cytokin i ich regulację można wytłumaczyć w oparciu o nieliniowe układy równań różniczkowych, z zastrzeżeniem, że wiele parametrów nadal jest nieznanych (13, 36, 43, 106, 192).

Obecnie cytokinom przypisuje się trzy kierunki działania na komórki docelowe: 1) działanie na przeżycie komórek – przy braku cytokiny uruchamiany jest genetycznie zaprogramowany mechanizm apoptozy, opisywane są przypadki autokrynnego wydzielania cytokin przez makrofagi wedrujące do ropnia dzięki czemu są one zdolne do utrzymania się przy życiu, z drugiej strony TNF-alfa czynnie pobudza apoptozę, 2) działanie na rozmnażanie komórek, cytokiny pobudzają rozmnażanie komórek określonej linii różnicowania, znane są również cytokiny o działaniu antyproliferacyjnym (TGF-beta, transformujący czynnik wzrostu beta, i 3) działanie modyfikujące czynność dojrzałych komórek (13, 36, 177).

Cytokiny mogą być produkowane i uwalniane konstytutywnie, w zdrowym organizmie lub pojawiać się w tylko stanach patologicznych takich jak np. ostre zapalenie trzustki o ciężkim przebiegu (13, 82). Działanie cytokin charakteryzuje się powtórkowością [redundancy] i wielokierunkowością [pleiotropy] – tzn. że ta sama cytokina powoduje różne zmiany czynnościowe w różnych komórkach. Aby lepiej wytłumaczyć działanie cytokin wprowadzono pojęcie sieci cytokinowej. Według tej teorii cytokiny działają w genetycznie zaprogramowanej sieci nie dzięki hierarchii ważności, a poprzez układ wzajemnych powiązań czynnościowych (18, 36, 49). Kolejny numer nadaje się interleukinom po poznaniu ich sekwencji aminokwasowej (190). Z interesujących nas interleukin IL-1 jest produkowana w co najmniej 13 rodzajach komórek, natomiast receptory IL-1 znajdują się na co najmniej 6. IL-6 jest produkowana przez 10 rodzajów komórek, natomiast receptory znajdują się na 6 IL-8 jest syntetyzowana w 8 rodzajach komórek natomiast receptory są na 4 co stwarza olbrzymią możliwość interakcji (13, 106, 116, 196). Inną istotną właściwością cytokin jest kaskadowość ich działania: cytokiny mogą wpływać na siebie w określonym porządku – cytokina A pobudza cytokinę B, która z kolei pobudza cytokinę C, a znaczenie praktyczne tej właściwości jest takie że oprócz działania bezpośredniego na komórki posiadające receptor dla danej cytokiny, może wystąpić działanie pośrednie – na komórki nie posiadające receptorów danej cytokiny. Zjawisko to tłumaczy, dlaczego wyniki badań właściwości cytokin *in vivo* różnią się od wyników badań właściwości cytokin *in vitro*. Aczkolwiek nazwa interleukiny jest niezbyt trafna, to definicja przyjęta przez Komitet Nomenklaturowy Międzynarodowej Unii Towarzystw Immunologicznych jest bardzo precyzyjna i w sposób ścisły określa, która substancja może zostać zaliczona do rodziny interleukin.

Kryteria przyjęte przez Unię brzmią:

1. Cząsteczka interleukiny powinna być oczyszczona, sklonowana molekularnie i uzyskana metodą rekombinacji genu. Sekwencja aminokwasów powinna być różna od opisanych już interleukin.
2. Cząsteczka interleukiny powinna być naturalnym produktem komórek układu immunologicznego.
3. Jeżeli cząsteczka interleukiny należy do rodziny cząsteczek wcześniej scharakteryzowanych i pełni podobne do niej funkcje, zaleca się nadanie jej nazwy zgodnej z określeniami innych interleukin tej grupy (190).

I.3.1 Charakterystyka badanych cytokin:

Interleukina 1 [IL-1] zbudowana jest z 153 aminokwasów. Głównym jej źródłem są zaktwowane monocyty i makrofagi, ale jej synteza odbywa się również w komórkach śródbłonna, keratynocytach, neutrofilach i limfocytach B. Czynnikiem stymulującym produkcję IL-1 jest lipopolisacharyd bakteryjny (LPS), TNF, potwierdzona jest również samoaktywacja IL-1. Prekursor IL-1 o ciężarze cząsteczkowym 33 kDa jest zdeponowany w macierzystej komórce, a tylko 20 % jest uwalnianie do przestrzeni międzykomórkowej, jako aktywna interleukina o ciężarze cząsteczkowym 17 kDa. Uaktywniana jest przez niespecyficzne proteazy znajdujące w wysokim stężeniu w skrzeplinie i uszkodzonych bądź zakażonych tkankach. Jej zadaniem jest aktywacja limfocytów B i C, stymulacja produkcji IL-2 i IFN-alfa. Działa wielokierunkowo na mielopoetę, wraz z TNF jest endogennym pirogenem indukując uwalnianie prostaglandyn w podwzgórzu, aczkolwiek niektórzy badacze podają, że nie przekracza bariery krew-płyn mózgowo-rdzeniowy. W osi neuroendokrynej stymuluje uwalnianie ACTH, TSH i somatostatyny. Nie stwierdzono jej obecności w surowicy krwi zdrowych, w doświadczalnym wstrząsie septycznym osiąga charakterystyczne maksimum 180 min. po dożylnym wlewie LPS. Jej wysoki poziom stwierdza się w płamicy purpurowej, zespole Kawasaki i reumatycznym zapaleniu stawów (36, 38).

Interleukina 2 [IL-2] ludzka składa się z 133 aminokwasów. Produkowana jest głównie przez limfocyty T (CD4 i CD 8) oraz przez subpopulację TH1 limfocytów T helper. IL-2 stymuluje proliferację limfocytów T, limfocytów B i granulocytów. W badaniach in vitro stwierdzono działanie cytolityczne na monocyty. Poza układem białokrwinkowym receptory dla IL-2 stwierdzono m.in. na fibroblastach i komórkach śródbłonna, ale wpływ tej interleukiny na te komórki jest na chwilę obecną słabo poznany. Receptor dla

tej interleukiny jest białkiem o ciężarze cząsteczkowym 70-75 kDa, składającym się z trzech łańcuchów (α, β, γ). Interleukina ta ma zastosowanie w terapii niektórych nowotworów, terapii genowej oraz w leczeniu chorób zakaźnych m.in. AIDS. Jej znaczenie w powstawaniu i przebiegu OZT jest słabo poznane i ciągle niejasne (36, 176).

Interleukina 6 [IL-6] jest 184 aminokwasowym polipeptydem, wykazującym dużą homologię z G-CSF. Jest produkowana przez monocyty, makrofagi, limfocyty T i B, fibroblasty, keratynocyty, komórki śródbłonna, komórki śródmiąższowe (nerka), astrocyty i komórki zrębu szpiku kostnego. Głównym jej zadaniem jest wzrost i różnicowanie komórek uczestniczących w procesach immunologicznych, hematopoezie i zapaleniu (101). W sieci cytokin jest pobudzana przez IL-1, TNF, PDGF i IFN, sama natomiast aktywuje IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IFN gamma, GM-CSF, M-CSF. Ma wpływ na przekształcenie limfocyta B w komórkę plazmatyczną produkującą przeciwciała, stymuluje wzrost limfocytów T i różnicowanie w limfocyty T cytotoksyczne, stymuluje megakariocyty do produkcji krwinek płytkowych (24). Wraz z IL-1 i TNF indukuje syntezę białek ostrej fazy w hepatocytach w odpowiedzi na zapalenie lub uszkodzenie tkanek. Współdziała z układem endokrynnym pobudzając np. produkcję i wydzielanie ACTH. Z powyższego wynika, że jest cytokiną o działaniu plejotropowym i egzokrynnym. Natomiast parakrynnie i autokrynnie działa w zdrowych tkankach (4, 5, 71, 70, 115, 140, 149).

Interleukina 8 [IL-8] należy do rodziny peptydów wykazujących właściwości chemotaktyczne, nazwanych chemokinami. Znalaziono dwie IL-8 jedna zbudowana z 72 aminokwasów, druga z 77. Produkowana przez monocyty, makrofagi, neutrofile, komórki endotelium, fibroblasty po aktywacji tych komórek przez limfocyty T. Jest silnym czynnikiem chemotaktycznym dla neutrofilii, wpływa również na reakcje oksydo-

redukcyjne wewnątrz neutrofila, degranulację, uwolnienie enzymów lizosomalnych i odczyn cytotoksyczny. Hamuje adhezję neutrofilów do aktywowanego śródbłonka naczyń (162). Wg niektórych autorów zwiększa napływ neutrofilów do płuc, czym przyczynia się do rozwoju ARDS (89, 131, 162). We wstrząsie septycznym koreluje z śmiertelnością (69, 108). Podkreśla się, że pomiar poziomu IL-8 może być użyteczny w monitorowaniu i ocenie postępu choroby u chorych z niewydolnością wielonarządową (9, 31, 69, 98, 138).

Interleukina 10 [IL-10] należy do interleukin o działaniu przeciwzapalnym. Składa się z 178 aminokwasów. Jest produkowana przez limfocyty T i limfocyty B. Również jej źródłem są monocyty, ale po aktywacji lipopolisacharydem (LPS). Ponadto stwierdzono syntezę tej interleukiny przez niektóre komórki nowotworowe (np. melanoma) a także w takich chorobach jak reumatyczne zapalenie stawów, malaria czy AIDS. Interleukina ta wywiera wieloraki wpływ na różne komórki w tym na: monocyty, makrofagi, limfocyty T i B, komórki NK (natural killer) neutrofile oraz komórki śródbłonka (105). In vivo działanie IL-10 obserwowane było w zapaleniu, procesach autoimmunologicznych oraz w zakażeniu pasożytami. Stwierdzono, że we wstrząsie septycznym interleukina ta hamuje produkcję IL-1 i TNF- α (32, 145, 186).

Interleukina 12 [IL-12] jest zbudowana z 328 aminokwasów. Składa się z dwóch podjednostek o masie cząsteczkowej 40 kDa i 35 kDa. W warunkach fizjologicznych jest produkowana głównie przez makrofagi i komórki B. Cytokina ta wpływa na procesy immunologiczne i hematopoezę. Wykazuje właściwości przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne i przeciwnowotworowe. Jej wpływ blokujący syntezę IgE może mieć zastosowanie w hamowaniu nadmiernego odczynu zapalnego (35).

I.3.2. Cytokiny w ostrym zapaleniu trzustki

Podniesienie roli nadmiernej aktywacji leukocytów w patogenezie OZT przypisuje się Rinderknechtowi (143, 144). Tymczasem już w latach pięćdziesiątych ubiegłego stulecia, gdy trwała dyskusja czy zakażenie żółci może wywołać martwicę trzustki Carnot zauważył, że podając zawiesinę pałeczek okrężnicy do przewodu trzustkowego nie zawsze udaje się wywołać martwicę trzustki, natomiast jeżeli do zawiesiny drobnoustrojów dodawał krwinek białych martwica występowała zawsze (72, 172, 173) ! Rinderknecht w 1988 roku postulował, że w odróżnieniu od samoograniczającego się zapalenia gdzie ziarnistości neutrofilii przekształcają się w wakuole fagocytarne [covert secretion] wewnątrz neutrofila, w przypadku gwałtownie rozwijającego się, niepojętego procesu zapalnego dochodzi do uwolnienia ziarnistości do przestrzeni międzytkankowej [overt secretion] z wyzwoleniem wolnych rodników tlenowych i innych metabolitów, które prowadzą do uszkodzenia zdrowej tkanki i aktywacji makrofagów (55, 144). Makrofagi z kolei wydzielają mediatory zapalenia: proteazy, clot-promoting factor, PAF i kachektynę, która jest kluczowym elementem w rozwoju wstrząsu septycznego (21, 54, 90).

Stwierdzono, że kachektyna stanowi silny bodziec do produkcji IL-1. Synteza tej interleukiny odbywa się w monocytach, makrofagach posiadających wspólny prekursor mieloidalny, w limfocytach T i B mających wspólny prekursor limfoidalny oraz w keratynocytach i komórkach śródbłonna, natomiast receptory IL-1 znajdują się na limfocytach T, limfocytach B, keratynocytach, komórkach śródbłonna, chondrocytach, osteoblastach i hepatocytach (5, 14, 15). Znaczenie i udział IL-1 w ostrym procesie zapalnym jest udowodniony i niepodważalny (57, 83). Jednak z uwagi na krótki okres półtrwania i raczej parakryne działanie tej interleukiny różni badacze wskazują na małą

jej wartość jako wskaźnika ciężkości ostrego zapalenia trzustki (49, 109, 110). Ostatnie publikacje wskazują natomiast, że antagonistą interleukiny-1 tzw. IL-1Ra może być wczesnym markerem ciężkości OZT a proporcja IL-1beta do IL-1Ra wskazuje na możliwość wystąpienia niewydolności oddechowej u chorych z OZT (101, 121).

Interleukina-6 jest syntetyzowana również w monocytach, makrofagach, limfocytach, keratynocytach, komórkach śródbłonna, fibroblastach, eozynofilach a także w komórkach macierzystych szpiku (140). Receptory IL-6 odkryto na limfocytach T i B, keratynocytach, hepatocytach, megakariocytach i komórkach pnia. Heath i współpracownicy wykazali, że poziom IL-6 w surowicy chorych z OZT koreluje z ciężkością tego schorzenia (70, 71). Viedma i współpracownicy stwierdzili korelację poziomu IL-6 ze stężeniem białka C-reaktywnego i aktywnością fosfolipazy A, dwóch markerów ciężkości OZT (185). Ta korelacja jest oczywista, jeżeli uświadomimy sobie, że IL-6 stymuluje hepatocyty do syntezy białek ostrej fazy, podobnie są doniesienia o aktywacji fosfolipazy przez IL-6 (117). Ostatnio stwierdzono również że IL-6 jest najlepszym wskaźnikiem prognostycznym w rozwijającej się niewydolności oddechowej (20, 75, 83).

Interleukina-8 – o własnościach czynnika chemotaktycznego syntetyzowana jest w monocytach, makrofagach, limfocytach T i B, keratynocytach, komórkach śródbłonna, fibroblastach i neutrofilach (98). Jej receptory zlokalizowane są na powierzchni neutrofilii, eozynofili, bazofili i komórkach tucznych. Pierwszy Gross opisał aktywację neutrofilii przez IL-8 w OZT z następowym uwalnianiem elastazy z neutrofilii (67, 68). W kilku badaniach stwierdzono, że IL-8 może być wczesnym wskaźnikiem ciężkości schorzenia, ponadto monitorując jej stężenie możemy uzyskać wartościowe informacje odnośnie ciężkości i septycznych powikłań u chorych z martwiczym OZT (20, 78, 108).

Stosunek IL-6 do IL-10 może być, wg niektórych autorów czynnikiem prognostycznym u chorych z rozwiniętym zespołem SIRS (83, 170). Znaczenie interleukin w procesie OZT może być wykorzystane nie tylko w diagnostyce schorzenia oraz rokowaniu. Duże nadzieje wiąże się z możliwością zastosowania przeciwciał przeciwko prozapalnym interleukinom celem wygaszenia nadmiernej reakcji zapalnej (45, 199). Obecnie próby te nie wychodzą poza obszar badań doświadczalnych i klinicznych doświadczeń np. aby wyłączyć działanie TNF należy podać przeciwciała dwie godziny przed indukcją zapalenia. Jeżeli przeciwciała zaaplikujemy godzinę przed indukcją nie wpływa to znamienne na stopień ciężkości przebiegu schorzenia, ani na śmiertelność, co praktycznie wyklucza taki sposób terapii u chorych leczonych z OZT (45, 47, 48, 122,189, 183).

II. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Mimo iż wiele lat minęło od pierwszych opisów ostrego zapalenia trzustki, to niewiele jest schorzeń, które wzbudzałyby tak wiele kontrowersji, dotyczą one tak patomechanizmu rozwoju choroby, przebiegu schorzenia jak i jego rozpoznawania i leczenia. Przebieg choroby oraz efekt leczenia często są trudne do przewidzenia gdyż miejscowemu odczynowi zapalnemu towarzyszy niewydolność wielu narządów (40, 104, 175). Istnieje szereg koncepcji wyjaśniających przebieg ostrego zapalenia trzustki. Na jedną z nich ma wpływ anatomiczne położenie trzustki. Trzustka jako narząd gruczołowy produkujący szereg enzymów trawiennych nie posiada torebki oddzielającej ją od narządów sąsiednich. Przednia jej powierzchnia pokryta jest otrzewną, natomiast pozostałe części otoczone są tkanką łączną, która wypełnia przestrzeń zaotrzewnową oraz penetruje głęboko w miąższ trzustki (16). Logicznym, zatem wydaje się, że proces zapalny toczący się w miąższu trzustki z łatwością przechodzi na zrąb łącznotkankowy i szerzy się do przestrzeni zaotrzewnowej, gdzie okołonaczyniowo zlokalizowane są komórki tuczne; źródło produkcji i wyrzutu takich czynników jak histamina, serotonina, proteazy i aktywne lipidy mające wpływ na pracę ważnych dla życia narządów. Najbardziej jednak istotnym jest moment inicjacji tego procesu zapalnego w samej komórce pęcherzykowej trzustki (77, 169).

Zaburzenie w segregacji, transporcie czy wydzielaniu enzymów to czynniki, które prowadzą do uwolnienia hydrolaz z lizosomów, które to aktywują proenzymy trawienne. Ustalono, że kluczową rolę pełni tutaj konwersja tripsynogenu do aktywnej tripsyny, co inicjuje całą enzymatyczną kaskadę (99).

Uczynnione i uwolnione enzymy trawienne uszkodzają błonę komórkową i penetrują do otaczającej tkanki łącznej śródgruczołowej oraz przestrzeni zaotrzewnowej, gdzie powstaje miejscowa odpowiedź zapalna przez pobudzenie limfocytów, monocytów, makrofagów i neutrofilii, które wydzielają cytokiny prozapalne, wolne rodniki tlenowe, tlenek azotu oraz mediatory zapalenia: leukotrieny, tromboksany i czynnik aktywujący płytki (PAF). Proces ten, jeśli nie ulegnie zahamowaniu, prowadzi do ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej SIRS, niewydolności wielonarządowej i w końcu do zejścia śmiertelnego (1, 64, 152, 169). W świetle przytoczonych faktów można przyjąć, że ostre zapalenie trzustki to takie schorzenie, w którym wczesne rozpoznanie i określenie stopnia jego zaawansowania ma istotne znaczenie w zapobieganiu szerzenia się procesu zapalnego, tak miejscowego jak i uogólnionego, a tym samym ma wpływ na efekty leczenia (46,180). Podjęto próbę poznania roli sieci cytokin w przebiegu ostrego zapalenia trzustki (83, 100, 110, 115, 177). Cytokiny mają wielorakie działanie biologiczne, wśród których wymienić należy wpływ na wzrost komórek, procesy zapalne, odporność, różnicowanie i naprawę komórek i tkanek. Należy zaznaczyć, że poziom cytokin można mierzyć zarówno w komórce, w różnych płynach ustrojowych, ale w klinice poziom cytokin mierzy się w krwi obwodowej. Istotną wydaje się uwaga, że brak mierzalnego poziomu cytokin nie wyklucza lokalnej ich produkcji w nacieczonym zapalnie narządzie, którym może być również trzustka.

W odpowiedzi na lokalne uszkodzenie trzustki następuje aktywacja makrofagów, które uwalniają cytokiny zapalne, wśród których wymienić należy interleukinę-1, interleukinę-6, interleukinę-8 i TNF- α . Są one również proteinami lub peptydami niskocząsteczkowymi, które charakteryzuje wysokie powinowactwo do receptorów błon membranowych dla każdej z nich. Zwykle są one wydzielane miejscowo w odpowiedzi

na stres w formie infekcji lub uszkodzenia tkanki i wydzielane są one raczej na drodze parakrynnnej lub autokrynnnej aniżeli endokrynnnej. Niezależnie od tego, że stanowią one jeden z licznych mechanizmów homeostatycznych ustroju, to jednak w niektórych warunkach mogą być dla niego niebezpieczne (28). Są one zdolne w minimalnych stężeniach drogą krążenia propagować miejscową i systemową odpowiedź zapalną. Działanie cytokin prozapalnych jest wielorakie jednak przede wszystkim jest ukierunkowane na śródbłonek mikrokrążenia, którego powierzchnia równa jest powierzchni boiska sportowego i wynosi 800 m² a wg niektórych autorów nawet 5000 m² stanowiąc 1% wagi ciała; oraz na elementy układu białokrwinkowego, szczególnie na neutrofile. W miejscu toczącego się w trzustce procesu zapalnego dochodzi do wzrostu przepuszczalności śródbłonka, zwiększonej adherencji neutrofili oraz ich przechodzenie poza ścianę łożyska naczyniowego i infiltracji zapalnie zmienionego gruczołu. Cytokiny działają na komórki śródbłonka wytwarzając czynniki aktywujące płytki krwi oraz inhibitory aktywatora plazminogenu potęgując działanie prokoagulacyjne. Bezpośredni ich wpływ na neutrofile polega na inicjacji „wybuchu oddechowego” – respiratory burst [oprócz interleukiny – 8, która jest chemokiną] z uwalnianiem zawartych w nich proteaz oraz wolnych rodników tlenowych (19, 26, 31, 58, 66, 113). Przyjmując poznany do chwili obecnej kaskadowy mechanizm uwalniania oraz wielorakie możliwości oddziaływania miejscowego i uogólnionego cytokin należy założyć, że w znacznym stopniu odpowiedzialne są one za zmieniający się obraz kliniczny OZT. Tak więc określenie ich poziomu w trakcie leczenia winno być wiarygodnym wskaźnikiem skuteczności naszego postępowania.

W świetle powyższych danych podjęto badania, których celem było:

1. Określenie zachowania się poszczególnych cytokin w dwóch różnych etiologicznie postaciach OZT tzn. kamiczym i alkoholowym.
2. Ustalenie, która z cytokin koreluje w najwyższym stopniu z etiologią schorzenia i jego ciężkością.
3. Zbadanie czy wykonanie papillotomii u chorych z OZT o etiologii kamiczej ma wpływ na zachowanie się poszczególnych cytokin.
4. Określenie czy interleukina-8 może być markem martwicy w OZT.

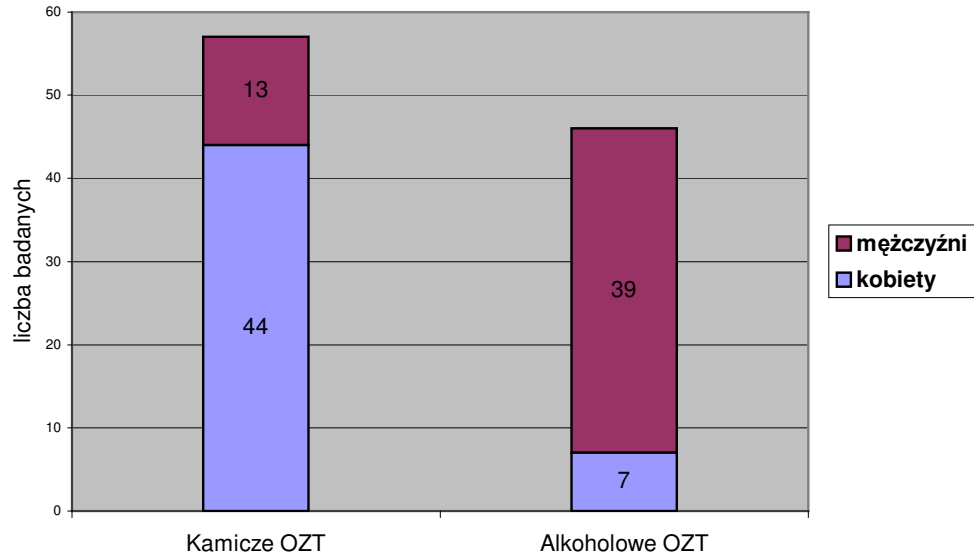
III. MATERIAŁ I METODY BADAWCZE

III.1 Badana grupa chorych

Przedmiotem badań była grupa 103 chorych leczonych w okresie od stycznia 2000 r. do czerwca 2003 r. z powodu ostrego zapalenia trzustki [OZT] w II Katedrze Chirurgii CM UJ. W grupie tej było 57 chorych z OZT o etiologii kamiczej [K] oraz u 46 chorych u których OZT miało podłoże alkoholowe [A]. W badanej grupie było 51 kobiet i 52 mężczyzn. Wśród osób, u których schorzenie miało etiologię kamiczą było 44 kobiety i 13 mężczyzn, zaś w grupie o etiologii alkoholowej kobiet było 7 a mężczyzn 39 (tab. 1, ryc. 1).

Tab. 1 Charakterystyka demograficzna badanych chorych

| Grupa | N | Płeć | | | | Wiek (lata) | |
|---------|-----|---------|------|-----------|------|-------------|-----------|
| | | Kobiety | | Mężczyźni | | x ± SD | min - max |
| | | n | % | N | % | | |
| Grupa K | 57 | 44 | 72,2 | 13 | 22,8 | 55,9±14,5 | 23-84 |
| Grupa A | 46 | 7 | 15,2 | 39 | 84,8 | 44,5±13,3 | 23-76 |
| Razem | 103 | 51 | 49,5 | 52 | 50,5 | 50,8±15,07 | 23-84 |

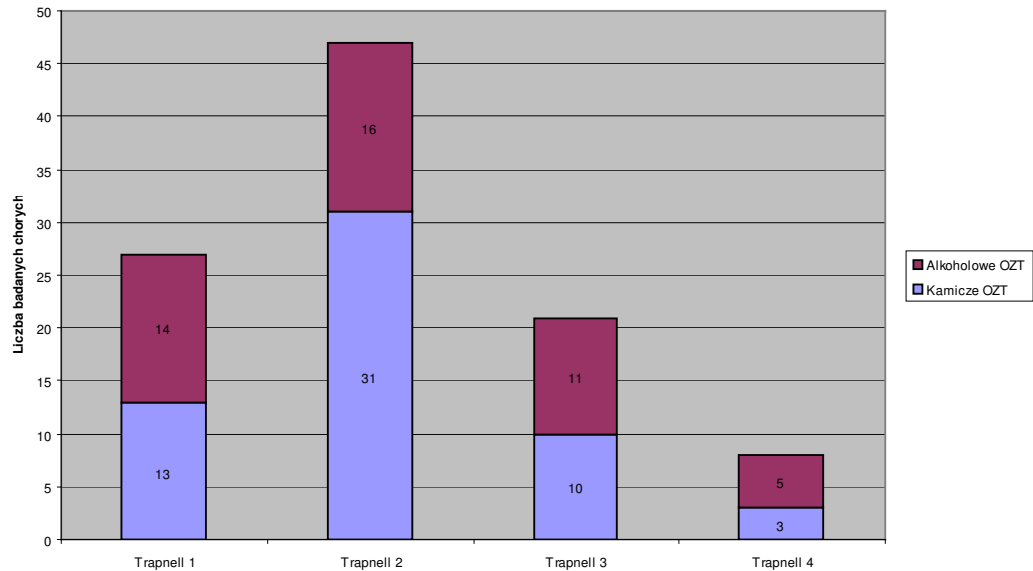


Ryc. 1 Charakterystyka demograficzna badanych chorych

Ciężkość schorzenia w badanej grupie chorych oceniano wg skali Trapnella. W stopniu I było 27 chorych w tym 13 o etiologii kamiczej, a alkoholowej 14; w stopniu II 47 chorych - o etiologii kamiczej 31, a alkoholowej 16, w III stopniu 21 chorych – o etiologii kamiczej 10 i alkoholowej 11, zaś w stopniu IV 8 chorych: o etiologii kamiczej 3 i etiologii alkoholowej 8 (tab. 2, ryc. 2).

Tab. 2 Stopień ciężkości schorzenia w skali Trapnella w badanej grupie chorych w chwili przyjęcia

| Grupa | n | Skala Trapnella | | | | | | | |
|---------|-----|-----------------|-------|----|-------|-----|-------|----|-------|
| | | I | | II | | III | | IV | |
| Grupa K | 57 | 13 | 22,8% | 31 | 54,4% | 10 | 17,5% | 3 | 5,3% |
| Grupa A | 46 | 14 | 30,4% | 16 | 34,8% | 11 | 23,9% | 5 | 10,9% |
| Razem | 103 | 27 | 26,2% | 47 | 45,6% | 21 | 20,4% | 8 | 7,8% |



Ryc. 2. Stopień ciężkości schorzenia w skali Trapnella w badanej grupie chorych w chwili przyjęcia.

Oceniając stopień ciężkości schorzenia w skali APACHE II z uwzględnieniem etiologii w grupie kamiczej średnia wartość punktowa wynosiła $5,02 \pm (3,29)$ a w alkoholowej $4,96 \pm (5,02)$. Pomiędzy wartościami skali APACHE II w obu tych grupach nie stwierdzono istotności statystycznej (tab. 3).

Tab. 3 Stopień ciężkości chorych w skali APACHE II w badanej grupie w chwili przyjęcia

| Grupa | n | Punktowa skala APACHE II | | Istotność <i>p</i> |
|---------|-----|--------------------------|-----------|--------------------|
| | | $x \pm SD$ | min - max | |
| Grupa K | 57 | $5,02 \pm 3,23$ | 1 – 16 | N/S |
| Grupa A | 46 | $4,96 \pm 5,02$ | 1 – 22 | N/S |
| Razem | 103 | $4,99 \pm 4,11$ | 1 – 22 | N/S |

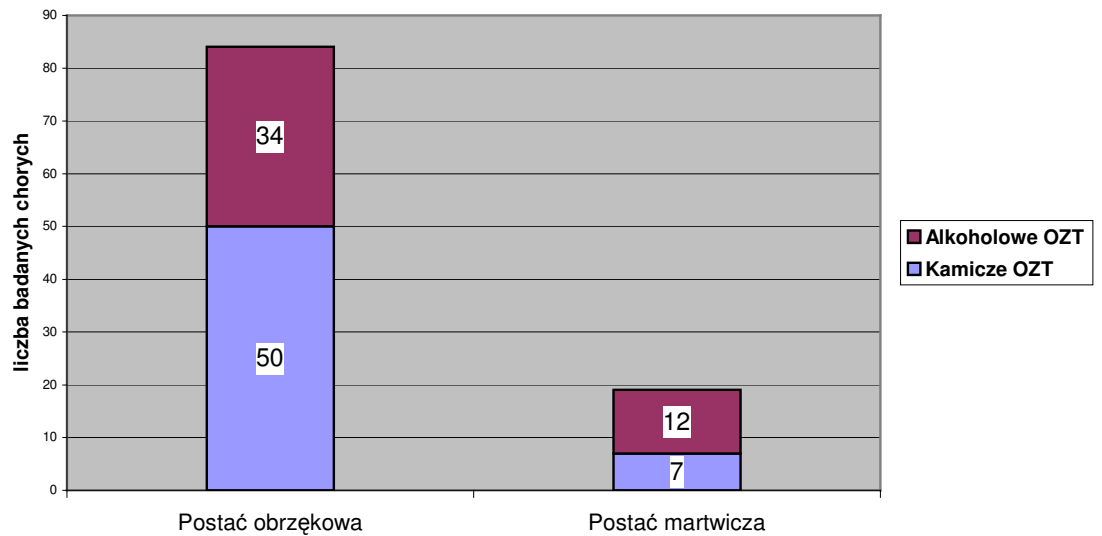
Wykorzystując skalę Trapnella, skalę APACHE II oraz na podstawie badań obrazowych jamy brzusznej: USG i w wybranych przypadkach CT, chorych przydzielono do jednej z 2 grup uwzględniając stopień ciężkości schorzenia zgodnie z zaleceniami Międzynarodowego Klubu Trzustkowego z Atlanty (25, 184):

O – obrzkowe OZT; grupa 84 chorych, u których schorzenie miało przebieg łagodny [milde acute pancreatitis], w grupie o etiologii kamiczej było 50 chorych a w grupie alkoholowej 34.

M – martwicze OZT; grupa chorych z postacią ciężką OZT [severe acute pancreatitis] o etiologii kamiczej 7 osób i alkoholowej 12 (tab. 4, ryc.3).

Tab. 4 Charakterystyka grupy chorych z uwzględnieniem etiologii oraz stopnia ciężkości OZT

| etiologię schorzenia | N | stopień ciężkości schorzenia | | Istotność <i>p</i> między K a A |
|----------------------|-----|------------------------------|------------|---------------------------------|
| | | Grupa O | Grupa M | |
| Grupa K | 57 | 50 (87,7%) | 7 (12,3%) | N/S |
| Grupa A | 46 | 34 (73,9%) | 12 (26,1%) | |
| Razem | 103 | 84 (81,6%) | 19 (18,4%) | -- |



Ryc. 3 Charakterystyka grupy chorych z uwzględnieniem etiologii oraz stopnia ciężkości OZT

III.2 Metodyka badań

III.2.1 Rozpoznanie ostrego zapalenia trzustki

Ostre zapalenie trzustki rozpoznawano w oparciu o:

1. Wywiad – chorzy kierowani byli do Izby Przyjęć II Katedry Chirurgii na ostry dyżur chirurgiczny z powodu dolegliwości bólowych brzucha, zlokalizowanych głównie w nadbrzuszu, promieniujących do pleców, nudności i wymiotów, które pojawiły się nagle, najczęściej w ciągu poprzedzających 24 godzin. Dolegliwości te często wiązały albo z błędem dietetycznym lub ze spożyciem alkoholu.
2. Badanie przedmiotowe – bolesność uciskowa w nadbrzuszu, wzmożone napięcie mięśniowe i obrona mięśniowa w nadbrzuszu, a w ciężkich postaciach OZT dodatni objaw Blumberga i rozlany ból całej jamy brzusznej.
3. Badania biochemiczne – u chorych z grupy objętej badaniem oznaczano: podstawowe wartości morfologii krwi w dniu przyjęcia, trzeciej, piątej i siódmej dobie hospitalizacji: hematokryt, stężenie hemoglobiny w erytrocytach, liczbę leukocytów, erytrocytów i płytek krwi. Wykonano również obraz krwinek białych uwzględniając liczbę limfocytów, granulocytów obojętnochłonnych kwasochłonnych i zasadochłonnych. Ponadto oznaczono wybrane parametry biochemiczne: poziom amylazy w surowicy krwi i w moczu, stężenie bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, transaminaz, stężenie wybranych elektrolitów, poziom mocznika i kreatyniny oraz poziom glukozy w surowicy krwi.

Materiałem do badań interleukin była krew pobierana u pacjentów w 1, 3, 5 i 7 dobie pobytu z żyły odłokciowej bezpośrednio do probówek. Po wytworzeniu skrzepu odwirowywano je przez ok. 10 minut z szybkością 3000 obrotów/min.

a następnie oddzielano surowicę od elementów morfotycznych. Do chwili wykonania pełnego panelu badań surowica była przechowywana w temperaturze -20° C. Oznaczenie poziomu interleukin w surowicy wykonano metodą ELISA przy użyciu zestawu Biosource Europe S.A. Pomiar adsorbancji wykonano przy użyciu czytnika mikroelisy Anthos Reader przy długości fali $\lambda = 450$ nm. Minimalna próbka surowicy do oznaczenia IL-1 wynosiła 50 μ L. Jeżeli stężenie IL-1 przekraczało poziom 250 pg/mL do wyliczenia jej wartości stosowano liniową analizę regresji ze współczynnikiem korelacji 0,99. Minimalna próbka surowicy do oznaczenia IL-2 wynosiła 50 μ L. Minimalna próbka surowicy do oznaczenia IL-6 wynosiła 100 μ L. Jeżeli stężenie IL-6 przekraczało poziom 1690 pg/mL do wyliczenia jej wartości stosowano liniową analizę regresji ze współczynnikiem korelacji 0,99. Minimalna próbka surowicy do oznaczenia IL-8 wynosiła 50 μ L. Jeżeli stężenie IL-8 przekraczało poziom 750 pg/mL do wyliczenia jej wartości stosowano liniową analizę regresji ze współczynnikiem korelacji 0,99. Minimalna próbka surowicy do oznaczenia IL-10 wynosiła 50 μ L. Minimalna próbka surowicy do oznaczenia IL-12 wynosiła 100 μ L.

4. Badania USG jamy brzusznej – oceniano miąższ trzustki, przestrzeń okołotrzustkową, obecność płynu okołotrzustkowo lub wolnego w jamie otrzewnej, a także w przypadku żółciopochodnego OZT oceniano szerokość dróg żółciowych oraz obecność konkrementów w pęcherzyku i drogach żółciowych (tab. 5). Badaniem potwierdzającym martwicę zakażoną była biopsja aspiracyjna cienkoigłowa [BAC]. Uzyskany w ten sposób materiał przesyłano do badania bakteriologicznego. W przypadku uzyskania dodatniego wyniku posiewu tzn.

wyhodowaniu szczepów bakterii chorego kwalifikowano do zabiegu operacyjnego.

Tab. 5 Obraz USG w martwiczym i obrzękowym OZT

| Postać OZT | Cechy charakterystyczne obrazu USG |
|------------|---|
| martwicza | Powiększona, hipoechogeniczna niejednorodna trzustka Znaczna ilość płynu w torbie sieciowej większej Hipoechogeniczne nacieki zapalne sieci dochodzące do miednicy małej Nacieki zapalne wzdłuż przedniej powierzchni nerki prawej lub lewej W nadbrzuszu duża lita masa odpowiadająca hiperechogenicznej obrzękniętej sieci Duża ilość wolnego płynu w jamie otrzewnej Płyn w jamach opłucnowych |
| obrzękowa | Całkowite lub ograniczone powiększenie wymiarów gruczołu Zmniejszenie echogeniczność trzustki przy zachowaniu jednorodności gruczołu Niewielka ilość płynu w torbie sieciowej większej i/lub mniejszej Zatarcie granicy pomiędzy obrzękniętą siecią a przednią powierzchnią trzustki Niewielka ilość płynu między wątrową a pęcherzykiem żółciowym Niemożność uwidocznienia żyły śledzionowej |

5. Do diagnostyki OZT wykorzystywano również tomografie komputerową jamy brzusznej (TK). Badanie to pozwalało na ocenę obszaru zmian martwiczych, rozpoznanie zakażenia martwiczych tkanek [obecność przestrzeni płynowych z pęcherzykami gazu].

III.2.2 Ocena stopnia ciężkości schorzenia w skali Trapnella.

Jednym z kryteriów oceniających stopień ciężkości choroby była ocena stanu miejscowego wg. klasyfikacji Trapnella (178, 179). Cenną właściwością tej klasyfikacji jest jej prostota. Aby przeprowadzić ocenę chorego w tej skali nie jest wymagane instrumentarium, podstawą natomiast jest wywiad i dokładne badanie fizykalne z prawidłową interpretacją tego badania (tab. 6)

Tab. 6 Skala Trapnella w OZT

| stopień | objawy podmiotowe | objawy przedmiotowe |
|----------------|--------------------------|---|
| I | Ból w nadbrzuszu | Bolesność w nadbrzuszu |
| II | Ból i wymioty | Bolesność w nadbrzuszu Obrona mięśniowa nadbrzusza |
| III | Ból i wymioty | Rozlana bolesność Objawy otrzewnowe |
| IV | Ból i wymioty | Rozlane zapalenia otrzewnej Wstrząs |

III.2.3 Ocena stopnia ciężkości chorych w skali APACHE II.

Celem oceny ciężkości stanu ogólnego chorych zastosowano skalę APACHE II [Acute Physiology and Chronic Health Evaluation] opracowaną przez Knausa i współautorów (tabela IX. 1). Zawiera ona parametry fizjologiczne i biochemiczne odzwierciedlające stan czynnościowy wszystkich istotnych układów, uwzględniane są wartości zarówno nadmiernie wysokie jak i nadmiernie niskie. Ponadto w skali tej uwzględniany jest wiek pacjentów oraz dane z wywiadu odnośnie wcześniej występującego upośledzenia narządów a to: cechy przewlekłej niewydolności krążenia, układu oddechowego, wątroby, nerek [wymagające dializy] i układu odpornościowego. Dodatkowo oceniano stan świadomości pacjenta – a punktem odniesienia była ocena neurologiczna w skali Glasgow. Sumę uzyskanych w skali Glasgow punktów odejmujemy od 15 i ten wynik dodajemy do ogólnej punktacji w skali APACHE II (85, 94).

Ocena wg skali APACHE była przeprowadzana u każdego chorego począwszy od dnia przyjęcia, z założeniem, że w postaciach lekkich gdzie podstawowe parametry fizjologiczne takie jak ciśnienie, tętno, liczba oddechów na minutę, temperatura ciała i diureza godzinowa były prawidłowe, chory był przytomny w pełnym kontakcie w wieku umiarkowanym i bez dodatkowych obciążeń nie wykonywano wszystkich oznaczeń biochemicznych, zakładając a priori, że wartości tych badań mieszczą się w przedziale dającym zerową ilość punktów.

Wartości wzorcowe tej skali przedstawia tabela zamieszczona w aneksie (tab. IX. 1).

III.2.4 Leczenie

III.2.4.1 Leczenie zachowawcze

Podstawowym leczeniem w ostrym zapaleniu trzustki było leczenie zachowawcze. Wdrożenie odpowiedniego leczenia farmakologicznego uzależnione było w pierwszym rzędzie od oceny stanu chorego wg czterostopniowej skali Trapnella (tabela nr 6) i skali APACHE II (tabela nr IX. 1).

Leczenie miało na celu uzupełnienie niedoboru płynów, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych, podaż substratów kalorycznych, hamowanie nadmiernej odpowiedzi zapalnej organizmu, oraz zapobieganie rozwojowi powikłań miejscowych i układowych.

1. Wyrównywanie zaburzeń hemodynamicznych. Już przy pierwszym kontakcie z chorym włączano tzw. terapię podstawową, która obejmowała poprawę bilansu płynowego przez przetaczanie krystaloidów. Po uprzednim pobraniu krwi do badań, w tym do oznaczenia grupy krwi i próby krzyżowej kolejno do leczenia włączany był dekstran niskocząsteczkowy mający poprawić warunki reologiczne, a tym samym mikrokrążenie trzustkowe
2. Walka z bólem. Stosowano dożylnie leki przeciwbólowe np. z grupy niesterydowych leków przeciwzapalnych. Nie podawano morfiny, ze względu na jej działanie podnoszące napięcie zwieracza Oddiego i depresyjne działanie na układ oddechowy oraz perystaltykę jelit.
3. W celu ograniczenia stymulacji czynności wydzielniczej trzustki wstrzymywano odżywianie doustne, natomiast nie stosowano rutynowo ciągłego odsysania żołądkowego. Udowodniono bowiem, że utrzymywanie sondy dożołądkowej

wzmaga refluks żołądkowy do przełyku dając w nim znacznego stopnia odczyn zapalny oraz sprzyja translokacji bakteryjnej do układu oddechowego, a ponadto stwarza znaczny dyskomfort dla chorego.

Ważnym elementem leczenia zachowawczego było zastosowanie wymiataczy wolnych rodników tlenowych. Stosowano dożylnie witaminę C 3 x 1,0 g oraz indometacynę w postaci czopków doodbytniczych (92)..

W II stopniu OZT wg Trapnella, kiedy proces zapalny jeszcze jest ograniczony do mięszu trzustki obowiązywały zasady leczenia opisane powyżej dodatkowo wzbogacone płynoterapią o 10% glukozę z insuliną jako wspomaganie czynności wewnątrzwydzielniczej trzustki. Jako stymulator odpowiedzi odpornościowej organizmu podawano dożylny wlew osocza przyjmując, że jest ono również źródłem antyproteaz

W III stopniu ciężkości OZT wg Trapnella obok narastania miejscowych objawów pojawiają się objawy ogólne świadczące o reakcji na uraz całego ustroju. Chory taki wymagał specjalnego nadzoru z ciągłym monitorowaniem podstawowych funkcji życiowych. Obecne w tym stadium zaleganie żołądkowe wymagało założenia sondy dożołądkowej z równoczesnym włączeniem dekontaminacji. Terapię płynową, obok krystaloidów wspomagano włączeniem żywienia pozajelitowego tzn. wysoko-procentowej glukozy i aminokwasów takich jak: glutamina i arginina. Wiadomo bowiem, że glutamina odgrywa znaczącą rolę w stabilizacji bariery śluzówkowej przewodu pokarmowego, a jako źródło energii wpływa na odbudowę nabłonka jelita cienkiego co zapobiega translokacji bakteryjnej z przewodu pokarmowego – głównego źródła infekcji w ostrym zapaleniu trzustki. Skutecznym leczeniem przeciwbólowym okazało się założenie cewnika nadoponowego i podawanie bupivacainy gdyż leczenie to dodatkowo poprawia krążenie trzewne. Pojawiające się w tym okresie zaburzenia diurezy wymagały

jej godzinowej kontroli i stymulacji diuretykami. Przy stwierdzeniu niewydolności krążenia koniecznym było jego wspomaganie dopaminą i dobutrekssem. Dopamina w dawce 0,5 – 3 µg/kg cc zwiększa bowiem przepływ nerkowy i wzmacnia wydalanie moczu, a Dobutrex zwiększa siłę skurczu mięśnia sercowego.

IV stopień wg. Trapnella to narastanie objawów ogólnoustrojowych i zaostrzenie objawów brzusznych. Chory na tym etapie wymagał leczenia w Oddziale Intensywnej Terapii. Leczenie zachowawcze zawierało pełne żywienie pozajelitowe tzn. włączone zostały tłuszcze zawierające kwasy tłuszczowe, które odgrywają znaczącą rolę w poprawie funkcji immunologicznej ustroju, obniżają produkcję cytokin oraz wpływają na odbudowę nabłonka jelita grubego. Dotychczasowe zaburzenia diurezy niejednokrotnie przechodziły w stan anurii, co wymagało stosowania różnego rodzaju dializ. Zaburzenia oddychania a co za tym idzie i gazometryczne wynikały ze zmian w miąższu płuc, obecności płynu w jamach opłucnowych zwłaszcza po stronie lewej jak i istniejącego wzdęcia brzucha. Było to przyczyną stosowania sztucznej wentylacji z odpowiednim dobraniem parametrów wartości tlenu w mieszaninie oddechowej i nadciśnienia tzw. PEEP. Nowoczesne respiratory pozwalają na taką kombinację tych parametrów, które zabezpieczają chorego tak przed możliwością wystąpienia szkody tlenowej, jak i szkody wynikającej ze stosowanego nadciśnienia.

Bardzo ważne na tym etapie choroby było zastosowanie antybiotyków. Najczęściej stosowano Tienam i Meronem. Omówione leczenie zachowawcze w tym najcięższym stadium prowadzone było przez wiele dni, nierzadko w jego trakcie konieczne było wdrożenie leczenia chirurgicznego (23, 27, 63, 76, 181).

III.2.4.2 Endoskopowa wsteczna cholangiopankreatografia i papillotomia

Chorzy, u których stwierdzono żółciopochodne OZT kwalifikowani byli w ciągu 24 godzin od momentu przyjęcia do doraźnej endoskopowej papillotomii za wyjątkiem chorych z rozlanym zapaleniem otrzewnej wymagających doraźnego leczenia operacyjnego (fot.7, fot.8 – aneks). Po lokalizacji brodawki Vatera pobierano żółć do badania bakteriologicznego i wypełniano kontrastem drogi żółciowe w miarę możliwości unikając podawanie środka cieniującego do przewodu trzustkowego. Następnie przez kanał duodenoskopu w miejsce cewnika wprowadzano papillotom. Po napięciu struny tnącej papillotomu stopniowo nacinano brodawkę. Kolejno usuwano z dróg żółciowych konkrementy. U chorych, u których w obrazie radiologicznym nie uwidoczniono konkrementów ale współistniała kamica pęcherzyka żółciowego przeprowadzono zabieg papillotomii przyjmując, że wcześniej doszło do pasażu kamieni z dróg żółciowych do dwunastnicy. Nie stwierdzono powikłań bezpośrednio związanych z wykonywaną procedurą (34, 50, 146, 147).

III.2.4.3 Cholecystectomy laparoskopowa

Chorzy, u których stwierdzono kamice pęcherzyka żółciowego kwalifikowani byli do cholecystectomii laparoskopowej, po uprzednim wykonaniu papillotomii. Zabieg wykonywano w pierwszych 48 godzinach hospitalizacji (6, 10, 91, 137, 163, 182).

Przygotowanie do zabiegu operacyjnego cholecystectomii laparoskopowej przebiegało według takich samych zasad jak przed operacją klasyczną. Chory był znieczulany ogólnie z pełnym zwiotczeniem mięśniowym. Odmę otrzewnową wykonywano sposobem zamkniętym, przez nacięcie skóry i powięzi na długości 1 –2 cm nieco poniżej pępka i wprowadzeniu do jamy otrzewnej igły Veressa. Po wypełnieniu jamy otrzewnowej ok. 3,5 l gazu wprowadzano „na ślepo” pierwszy trokar. Następnie pod kontrolą toru wizyjnego wprowadzano kolejne 3 trokary. Po podciągnięciu pęcherzyka ku górze za pomocą grasperów uwidaczniano okolicę szyi pęcherzyka i więzadła wątrobowo-dwunastniczego. Następnie identyfikowano tętnicę pęcherzykową, którą klipsowano i odcinano, a następnie przewód pęcherzykowy, który po zaklipsowaniu przecinano bez użycia koagulacji. Po wycięciu pęcherzyka dokładnie kontrolowano okolicę trzustki oceniając jej wielkość, ewentualną obecność mydeł i martwicy krwotocznej, w razie ich obecności pozostawiano w jamie otrzewnej dwa dreny dwudrożne celem płukania.

III.3 Metody statystyczne.

Zbadano zróżnicowanie zebranego materiału pod względem częstości występowania zmiennych grupujących:

- etiologii OZT
- stopnia ciężkości OZT

Ponieważ zarówno etiologia jak i zaawansowanie i stopień ciężkości OZT nie różnicują badanego materiału w obrębie zmiennych grupujących (tab. 2, tab. 3, tab. 4) dalszą analizę materiału przeprowadzono w obrębie tych 2 głównych zmiennych grupujących, bez dodatkowego wyodrębnienia w ich obrębie podgrup związanych z drugą zmienną grupującą. W dalszej analizie porównywano zbadane wartości interleukin pomiędzy grupą pacjentów o etiologii kamiczej i etiologii alkoholowej, oraz pomiędzy grupą o obrzękowym OZT i martwiczym OZT. Ponieważ rozkład badanych interleukin w obrębie analizowanych grup nie ma cech normalności i wykazuje lewoskośność poprzez przekształcenie matematyczne polegające na zlogarytmowaniu dziesiętnym doprowadzono rozkłady do normalności i dopiero na tak przekształconych zmiennych badano testem t Studenta występowanie różnic pomiędzy grupami.

Uzyskane wyniki przedstawiono w formie wykresów i tabel zawierających podstawowe statystyki opisowe badanych interleukin takie jak: średnia arytmetyczna, odchylenie standardowe, minimum i maksimum oraz poziom istotności występowania statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy badanymi grupami wyznaczone w oparciu o przetransformowane matematycznie dane.

Za statystycznie znamienne przyjęto te wartości testu t Studenta, dla którego poziom istotności $p \leq 0,05$.

W celu bardziej szczegółowego opisanie zjawiska zmienności interleukin w kolejnych dobach hospitalizacji pacjentów z OZT, dla każdego pacjenta obliczono względny wskaźnik trendu zmian interleukin w kolejnych dobach pomiaru w stosunku do wartości wyjściowej zbadanej w pierwszej dobie hospitalizacji. Do obliczeń zastosowano następujący wzór:

$$T_i = (W_i - W_1) \times 1 / W_1 \times 100\%$$

gdzie T_i = wskaźnik trendu w i -tej dobie

W_i = wartość interleukiny w i -tej dobie

W_1 = wartość interleukiny w 1 dobie

Uzyskane w ten sposób trendy zmian przedstawiono w formie wykresów przedstawiających wartości średnie dla grup.

Współzależności pomiędzy stopniem ciężkości choroby wyrażonym w skali APACHE II a poziomem interleukin wyrażono przy pomocy współczynnika korelacji r-Pearsona.

Współzależności pomiędzy stopniem ciężkości choroby wyrażonym w skali Trapnell a poziomem interleukin wyrażono przy pomocy współczynnika korelacji r-Spearmana.

Zarówno dla współczynnika korelacji r-Pearsona, jak i współczynnika korelacji r-Spearmana przyjęto ocenę siły związku pomiędzy zaawansowaniem a poziomem interleukin wg. niżej podanych nierówności:

$r=1$ korelacja idealna

$0,8 \leq r < 0,9$ korelacja bardzo silna

$0,6 \leq r < 0,7$ korelacja silna

$0,4 \leq r < 0,5$ korelacja wyraźna

$0,2 \leq r < 0,3$ korelacja słaba

$r = 0,1$ korelacja bardzo słaba

$r = 0$ brak korelacji

IV. WYNIKI

IV.1 Wartości średniego poziomu interleukin w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii i stopnia ciężkości choroby

Przedstawiono uzyskane wartości średniego poziomu interleukiny-1, interleukiny-2, interleukiny-6, interleukiny-8, interleukiny-10 i interleukiny-12 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby, oraz stopnia ciężkości. Ponadto przedstawiono względny wskaźnik trendu zmian interleukin w kolejnych dobach pomiaru w stosunku do wartości wyjściowej zbadanej w pierwszej dobie hospitalizacji. Wyniki dla poszczególnych interleukin w badanych grupach chorych przedstawiono tabelarycznie, oraz graficznie w postaci wykresów.

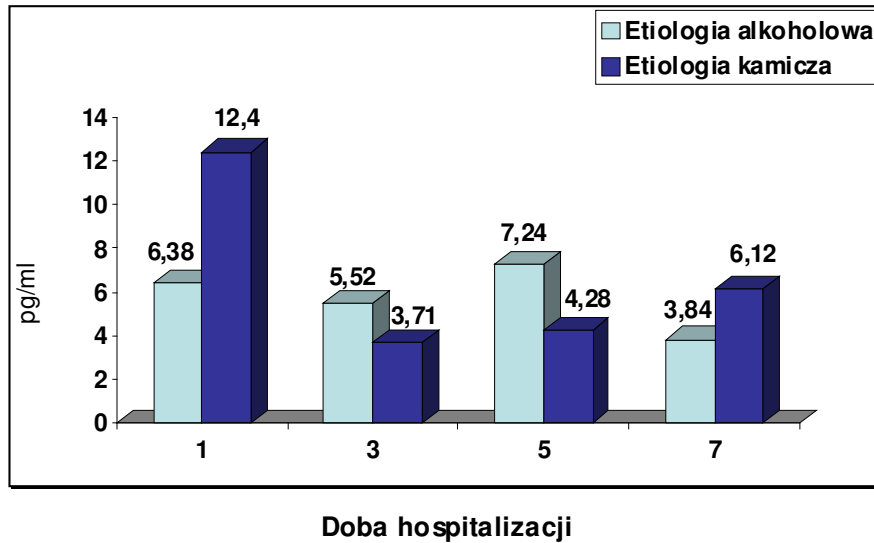
IV.1.1 Wartości średniego poziomu interleukiny-1 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii i stopnia ciężkości choroby

IV.1.1.1 Średni poziom interleukiny-1 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby

Najwyższy średni poziom interleukiny-1 stwierdzono w pierwszej dobie w ostrym zapaleniu trzustki o etiologii kamiczej i wyniósł on 12,4 pg/ml. W 3 dobie przyjął on najniższą wartość wynoszącą 3,71 pg/ml, po czym stwierdzono ponowny wzrost średnich wartości w piątej i siódmej dobie odpowiednio: 4,28 pg/ml i 6,12 pg/ml. W OZT o etiologii alkoholowej średni poziom interleukiny-1 wzrastał od średniego poziomu 6,38 pg/ml w pierwszej dobie do 7,24 pg/ml w 5 dobie i dopiero w siódmej dobie obserwowano spadek do wartości 3,84 pg/ml, która jest niższa od wartości zmierzonej w pierwszej dobie. Pomimo wyraźnej różnicy w wartościach średniego stężenia tej interleukiny zwłaszcza w pierwszej dobie, gdzie poziom interleukiny w OZT o etiologii kamiczej był dwukrotnie wyższy od poziomu tej interleukiny w OZT o etiologii alkoholowej nie stwierdzono istotności statystycznej pomiędzy obu grupami chorych w kolejnych dobach choroby (tab. 7, ryc. 4).

Tab. 7 Średni poziom interleukiny-1 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby

| Doba | IL-1 (pg/ml) | | | | | |
|------|--------------------------|------------|------------|-----------------------|-------------|------------|
| | A – etiologia alkoholowa | | | K – etiologia kamicza | | |
| | n | x±SD | Min-max | n | x±SD | Min-max |
| 1 | 23 | 6,38±14,41 | 0,05-65,35 | 27 | 12,40±27,33 | 0,05-139,9 |
| 3 | 23 | 5,52±10,07 | 0,05-34,54 | 27 | 3,71±7,29 | 0,05-23,96 |
| 5 | 22 | 7,24±19,43 | 0,05-88,22 | 27 | 4,28±10,58 | 0,05-47,80 |
| 7 | 22 | 3,84±6,72 | 0,05-23,34 | 27 | 6,12±9,47 | 0,05-35,22 |



Ryc. 4 Średni poziom interleukiny-1 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby

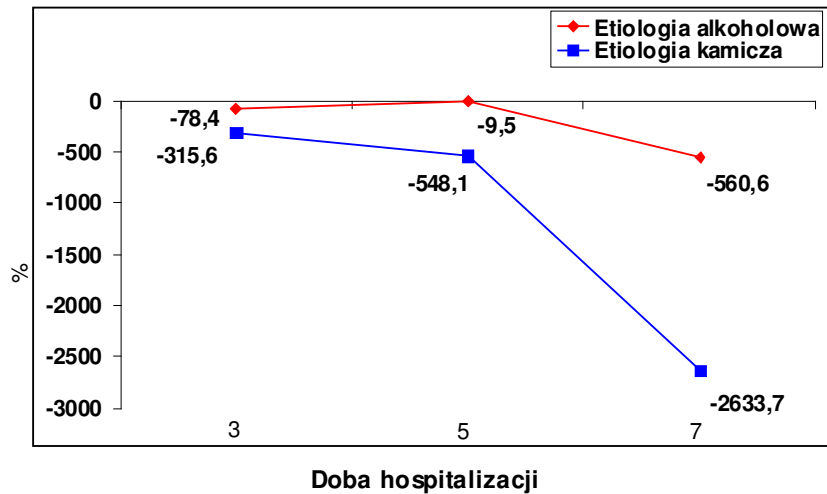
IV.1.1.2 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-1 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby.

Analizując uzyskane wyniki dodatkowo dla każdego chorego określono zmienne opisujące zachowanie się interleukiny-1 w kolejnych dobach obserwacji względem wartości wyjściowej mierzonej w pierwszej dobie wyrażone procentowo. Zarówno w etiologii alkoholowej jak i kamiczej obserwowano spadek wartości IL 1 w 3, 5 i 7 dobie w porównaniu z dobą pierwszą, przy czym w etiologii kamiczej średnie zmiany IL-1 względem doby pierwszej były wyraźnie większe niż u chorych o etiologii alkoholowej niemniej jednak niezamienne statystycznie. W OZT o etiologii kamiczej obserwowano postępujący spadek wartości IL-1 od -315% w 3 dobie do -2633% w 7 dobie, w etiologii alkoholowej w 3 i 5 dobie zmiany były nieznaczne i wynosiły -78,4% i -9,5%, a

największe zmiany IL-1 w stosunku do pierwszej doby obserwowano w siódmej dobie i wynosiły one -560% (tab. 8, ryc.5).

Tab. 8 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-1 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby

| Doba | Zmiany względne w odniesieniu do 1 doby (%) | | | | | |
|------|---|------------------|------------|-----------------------|------------------|------------|
| | A – etiologia alkoholowa | | | K – etiologia kamicza | | |
| | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max |
| 3 | 23 | -78,4±398,2 | -1888-100 | 27 | -315,6±1808 | -9360-100 |
| 5 | 22 | -9,5±85,9 | -272 -100 | 27 | -548,1±2972 | -15420-100 |
| 7 | 22 | -560±1854 | -6800 -100 | 26 | -2633±9117 | -43160-100 |



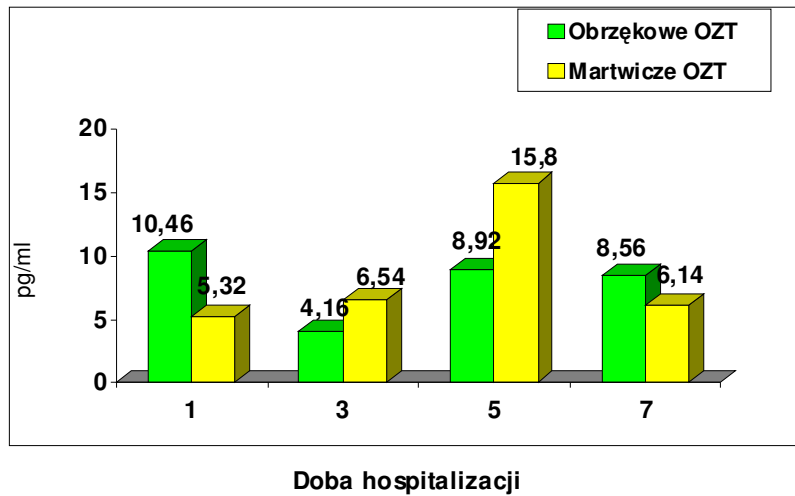
Ryc. 5 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-1 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby

IV.1.1.3 Średni poziom interleukiny-1 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby

W obrzękowym OZT średnie stężenie interleukiny-1 w pierwszej dobie wynosiło 10,46 pg/ml i było ono dwukrotnie wyższe do stężenia tej interleukiny w martwiczym OZT. W trzeciej dobie w obrzękowym OZT stwierdzono spadek średniego stężenia interleukiny-1 wynosiło ono 4,16 pg/ml, po czym nastąpił jej wzrost w piątej i siódmej dobie i wyniósł odpowiednio 8,92 pg/ml i 8,56 pg/ml. W OZT martwiczym w pierwszej dobie średni poziom interleukiny 1 był najniższy i wynosił 5,32 pg/ml, po czym w trzeciej dobie nastąpił wzrost do wartości 6,54 pg/ml. W 5 dobie stwierdzono najwyższy skok średniej wartości tej interleukiny i wyniósł on 15,8 pg/ml, po czym w 7 dobie spadł do średniej 6,14 pg/ml. Pomimo wyraźnej różnicy w wartościach średniego stężenia tej interleukiny zwłaszcza w pierwszej i piątej dobie nie stwierdzono istotności statystycznej pomiędzy obu grupami chorych w kolejnych dobach choroby (tab. 9, ryc. 6).

Tab. 9 Średni poziom interleukiny-1 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby

| Doba | IL-1 (pg/ml) | | | | | |
|------|-------------------|-------------|------------|-------------------|-------------|------------|
| | M – martwicza OZT | | | O – obrzękowe OZT | | |
| | n | x±SD | Min-max | n | x±SD | Min-max |
| 1 | 8 | 5,32±8,28 | 0,05-23,67 | 42 | 10,46±24,08 | 0,05-139,9 |
| 3 | 8 | 6,54±12,70 | 0,05-34,54 | 42 | 4,16±7,79 | 0,05-23,96 |
| 5 | 8 | 15,80±31,11 | 0,05-88,22 | 41 | 8,92±1,39 | 0,05-47,80 |
| 7 | 8 | 6,14±7,44 | 0,05-17,01 | 40 | 8,56±1,35 | 0,05-35,22 |



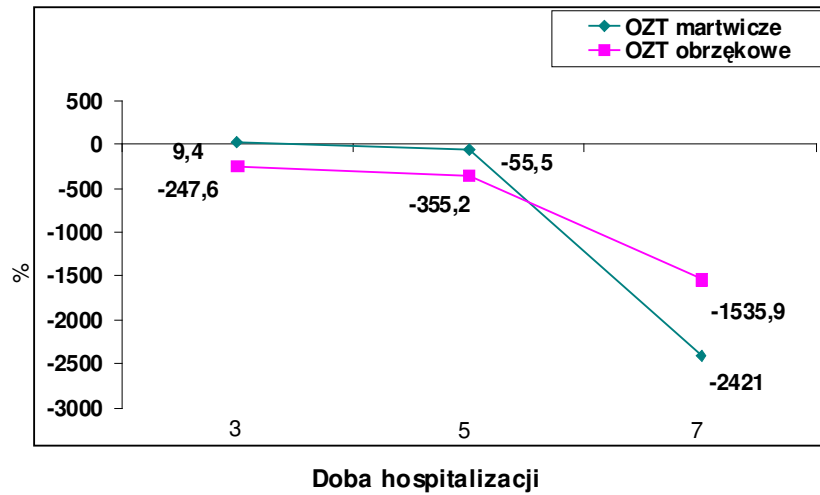
Ryc. 6. Średni poziom interleukiny-1 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby

IV.1.1.4 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-1 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby.

W martwiczym OZT stwierdzano wzrost względnych wartości interleukiny-1 w trzeciej dobie w odniesieniu do pierwszej doby. Wzrost ten wyniósł 9,4%. W piątej dobie w porównaniu do pierwszej doby stwierdzano niewielki spadek względnych wartości; wyniósł on -55,5%, natomiast w siódmej dobie w odniesieniu do pierwszej spadek ten był już znaczny i wyniósł -2421%. W obrzękowej postaci OZT obserwowano postępujący spadek w trzeciej, piątej i siódmej dobie w odniesieniu do pierwszej doby, który wyniósł odpowiednio -247,6%, -355,2% i -1535,9%. Nie stwierdzono istotności statystycznej pomiędzy obu badanymi grupami (tab.10, ryc. 7).

Tab. 10 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-1 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby.

| Doba | Zmiany względne w odniesieniu do 1 doby (%) | | | | | |
|------|---|------------------|---------------|-------------------|------------------|--------------|
| | M – martwicza OZT | | | O – obrzękowe OZT | | |
| | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max |
| 1 | 8 | 9,4±53,9 | -55,7-98,7 | 42 | -247,6±1471 | -9360 – 100 |
| 3 | 8 | -55,5±120,2 | 272,7 – 98,7 | 41 | -355,2±2412 | -15420 – 100 |
| 5 | 8 | -2421±6789 | -19220 – 98,7 | 40 | -1536±3931 | -43160 - 100 |



Ryc. 7 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-1 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby.

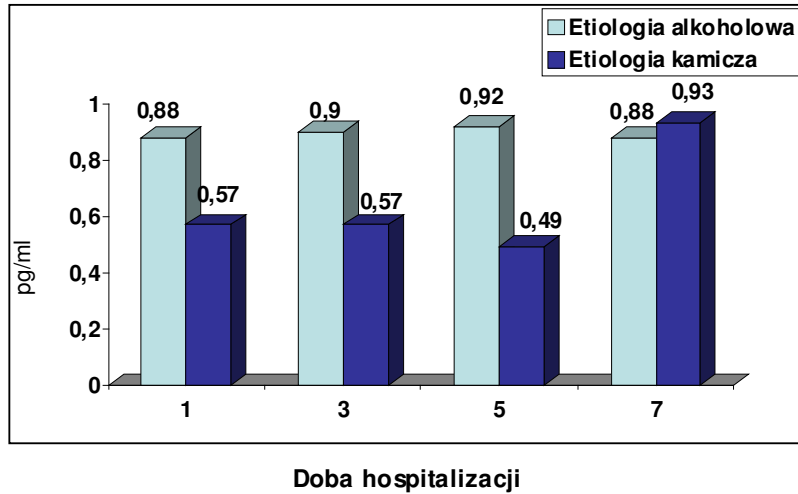
IV.1.2 Wartości średniego poziomu interleukiny-2 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii i stopnia ciężkości choroby

IV.1.2.1 Średni poziom interleukiny-2 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby

W OZT o etiologii alkoholowej średni poziom interleukiny 2 w pierwszej dobie wyniósł 0,88 pg/ml, po czym stwierdzono wzrost stężenia do wartości 0,9 pg/ml w 3 dobie i 0,92 pg/ml w 5 dobie. Natomiast w siódmej dobie obserwowano spadek średniego stężenia tej interleukiny do wartości wyjściowej tj. 0,88 pg/ml. W OZT o etiologii kamiczej średni poziom IL-2 w pierwszej i trzeciej dobie wyniósł 0,57 pg/ml, w piątej dobie stwierdzono spadek jej średniego poziomu do wartości 0,49 pg/ml, po czym w siódmej dobie doszło do wzrostu poziomu tej interleukiny do wartości 0,93 pg/ml. Pomędzy tymi grupami chorych stwierdzono różnicę istotną statystycznie wynoszącą w 1, 3, 5 i 7 dobie odpowiednio: [p= 0,001; p=0,003; p<0,001 i p=0,032] (tab.11, ryc.8).

Tab. 11 Średni poziom interleukiny-2 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby.

| Doba | IL-2 (pg/ml) | | | | | |
|------|--------------------------|------------------|-------------|-----------------------|------------------|-------------|
| | A – etiologia alkoholowa | | | K – etiologia kamicza | | |
| | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max |
| 1 | 14 | 0,88±0,22 | 0,38-1,21 | 17 | 0,57±0,29 | 0,34-1,18 |
| 3 | 14 | 0,90±0,37 | 0,35 – 2 | 17 | 0,57±0,40 | 0,34 – 1,98 |
| 5 | 14 | 0,92±0,35 | 0,38 – 1,93 | 17 | 0,49±0,17 | 0,34 – 0,98 |
| 7 | 14 | 0,88±0,21 | 0,44 – 1,18 | 17 | 0,93±1,86 | 0,31 – 8,04 |



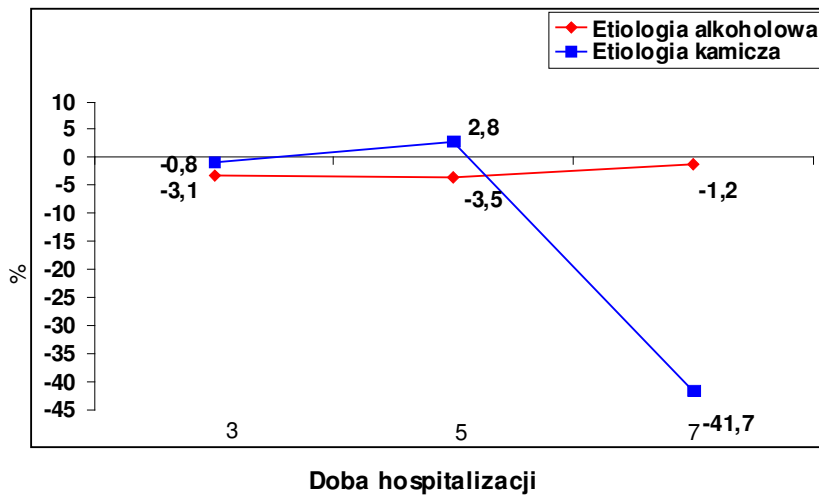
Ryc. 8 Średni poziom interleukiny-2 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby

IV.1.2.2 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-2 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby.

W OZT o etiologii alkoholowej spadek względnej wartości IL-2 był niewielki - wyniósł on odpowiednio: -3,13%, -3,51% i -1,18%. W OZT o etiologii kamiczej po przejściowym spadku względnej wartości IL-2 do -0,82% stwierdzono tendencję zwykłą do 2,81% po czym nastąpił spadek do wartości -41,65%. Pomędzy tymi wartościami nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie (tab. 12, ryc.9).

Tab. 12 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-2 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby.

| Doba | Zmiany względne w odniesieniu do 1 doby (%) | | | | | |
|------|---|------------------|------------------|-----------------------|------------------|---------------|
| | A – etiologia alkoholowa | | | K – etiologia kamicza | | |
| | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max |
| 3 | 14 | - 3,13±36,80 | - 127,27 – 27,27 | 17 | - 0,82 ± 27,3 | -67,8 – 60,17 |
| 5 | 14 | - 3,51±22,15 | -73,87 – 14,29 | 17 | 2,81 ± 27,12 | -35,14 – 60,2 |
| 7 | 14 | - 1,18±7,80 | -23,68 – 6,38 | 17 | - 41,65 ± 200,8 | -813,6 – 66,1 |



Ryc. 9 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-2 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby.

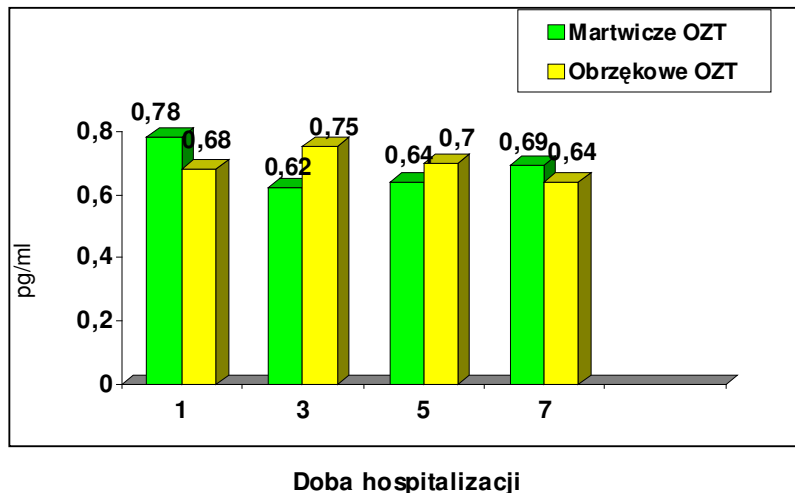
IV.1.2.3 Średni poziom interleukiny-2 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby

Średnie stężenie interleukiny-2 w martwiczym OZT w pierwszej dobie wynosiło 0,78 pg/ml po czym stwierdzono niewielki spadek do wartości 0,62 pg/ml i 0,64 pg/ml odpowiednio w trzeciej i piątej dobie, natomiast w siódmej dobie stwierdzono wyraźny wzrost średniego stężenia do wartości 1,69 pg/ml. W obrzękowym OZT średni poziom

interleukiny 2 w pierwszej dobie był niższy w porównaniu do poziomu tej interleukiny w martwiczym OZT i wynosił 0,68 pg/ml. Najwyższy poziom stwierdzono w trzeciej dobie – wyniósł on 0,75 pg/ml, po czym w piątej i siódmej dobie spadał wynosząc odpowiednio 0,70 pg/ml i 0,64 pg/ml. Nie stwierdzono istotności statystycznej pomiędzy obu grupami chorych w kolejnych dobach choroby (tab. 13, ryc.9)

Tab. 13 Średni poziom interleukiny-2 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby

| Doba | IL-2 (pg/ml) | | | | | |
|------|-------------------|------------------|-------------|-------------------|------------------|-------------|
| | M – martwicza OZT | | | O – obrzękowe OZT | | |
| | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max |
| 1 | 8 | 0,78±0,36 | 0,38 – 1,21 | 23 | 0,68±0,28 | 0,34 – 1,18 |
| 3 | 8 | 0,62±0,29 | 0,35 – 1,06 | 23 | 0,75±0,45 | 0,34 – 2 |
| 5 | 8 | 0,64±0,32 | 0,34 – 1,06 | 23 | 0,70±0,35 | 0,37 – 1,93 |
| 7 | 8 | 1,69±2,60 | 0,31 – 8,04 | 23 | 0,64±0,27 | 0,31 – 1,08 |



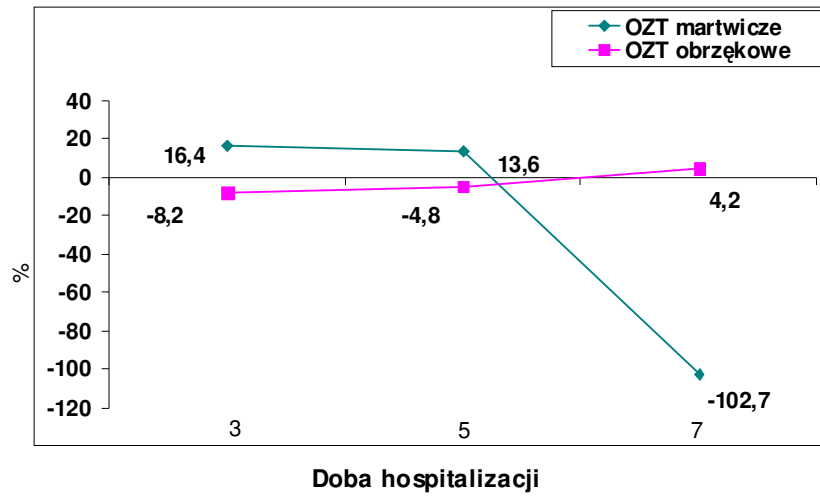
Ryc. 10 Średni poziom interleukiny-2 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby

IV.1.2.4 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-2 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby.

W martwiczym OZT początkowo stwierdzono wzrost wartości względnych średniego poziomu interleukiny-2: 16,36% i 13,58% po czym nastąpił spadek względnej wartości średniego poziomu tej interleukiny do -102,66%. W obrzękowym OZT najniższą względną wartość średniego poziomu interleukiny-2 obserwowano porównując pierwszą dobę z trzecią: wyniosła ona -8,2%, kolejne wartości względne w tej grupie chorych wyniosły -4,78% i 4,19%. Nie stwierdzono istotności statystycznej pomiędzy obu grupami chorych w kolejnych dobach choroby (tab. 14, ryc.11).

Tab. 14 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-2 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby.

| Doba | Zmiany względne w odniesieniu do 1 doby (%) | | | | | |
|------|---|------------------|-----------------|-------------------|------------------|---------------|
| | M – martwicza OZT | | | O – obrzękowe OZT | | |
| | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max |
| 3 | 8 | 16,4±22,92 | - 6,82 – 60,17 | 23 | -8,20±31,84 | -127,3–18,02 |
| 5 | 8 | 13,6±24,76 | - 11,36 – 60,17 | 23 | - 4,78±23,51 | -73,9 – 55,08 |
| 7 | 8 | - 102,7± 288,27 | - 813,6 – 46,55 | 23 | 4,19±20,15 | -35,14 – 66,1 |



Ryc. 11 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-2 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby.

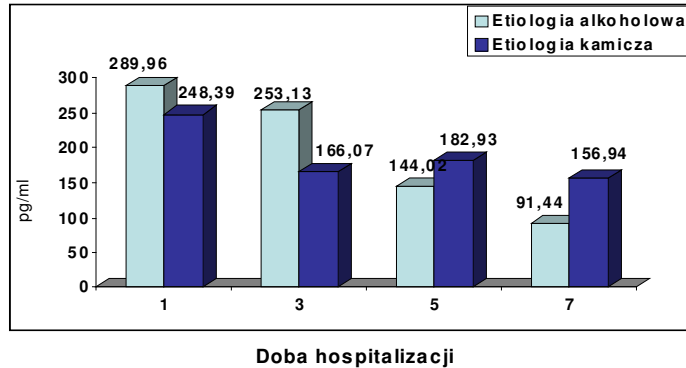
IV.1.3 Wartości średniego poziomu interleukiny-6 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii i stopnia ciężkości choroby

IV.1.3.1 Średni poziom interleukiny- 6 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby

W OZT o etiologii alkoholowej najwyższy średni poziom interleukiny-6 stwierdzono w pierwszej dobie i wyniósł on 289,97 pg/ml. W kolejnych dobach pomiaru tzn. trzeciej, piątej i siódmej następowało zmniejszenie średniego poziomu tej interleukiny wynosząc odpowiednio: 253,13 pg/ml, 144,02 pg/ml i 91,44 pg/ml.. Również w OZT o etiologii kamiczej średni poziom interleukiny-6 wykazywał tendencję zniżkową. W pierwszej dobie średni poziom tej interleukiny wyniósł 248,4 pg/ml, po czym spadł w 3 dobie do wartości 166,1 pg/ml, w 5 dobie przyjął wartość 182,92 pg/ml po czym w 7 dobie ponownie nastąpił spadek średniego poziomu tej interleukiny do wartości 156,94 pg/ml. Różnice poziomów średnich stężeń w obu grupach nie były istotne statystycznie (tab. 15, ryc. 12).

Tab. 15 Średni poziom interleukiny-6 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby

| Doba | IL-6 (pg/ml) | | | | | |
|------|--------------------------|--------------------|---------------|-----------------------|-------------------|------------|
| | A – etiologia alkoholowa | | | K – etiologia kamicza | | |
| | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max |
| 1 | 33 | 289,9 \pm 504,1 | 2- 2500 | 36 | 248,4 \pm 369,4 | 2 – 1763 |
| 3 | 33 | 253,1 \pm 441,9 | 2 – 2270 | 36 | 166,1 \pm 275,4 | 0,1 - 1407 |
| 5 | 31 | 144,02 \pm 281,2 | 0,36 – 1370,2 | 36 | 182,9 \pm 435,7 | 0,1 - 2500 |
| 7 | 29 | 91,4 \pm 149,0 | 0,10 – 597,6 | 36 | 156,9 \pm 439,6 | 0,1 - 2500 |



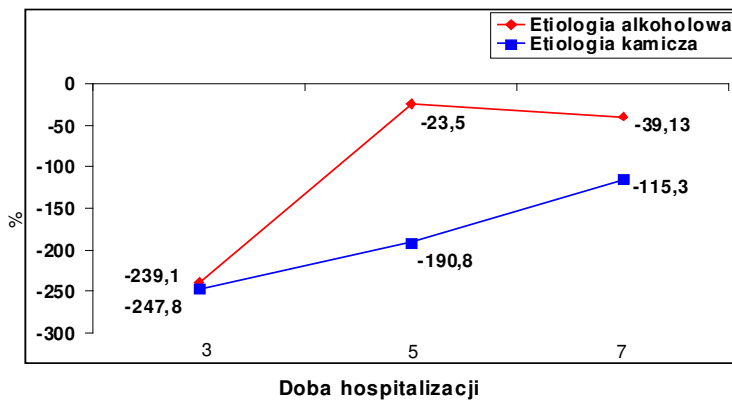
Ryc. 12 Średni poziom interleukiny-6 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby

IV.1.3.2 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-6 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby.

W OZT o etiologii kamiczej największy spadek poziomu IL-6 stwierdzono w trzeciej dobie w porównaniu do pierwszej doby; wyniósł on -274,8%, natomiast w piątej i siódmej dobie w porównaniu do pierwszej doby wartości te wyniosły 190,8% i 115,3%. Podobnie w OZT o etiologii alkoholowej największy spadek poziomu IL-6 stwierdzono w trzeciej dobie w porównaniu do pierwszej doby; wyniósł on -239,1%, natomiast w piątej i siódmej dobie w porównaniu do pierwszej doby wartości te wyniosły -23,5% i -39,12%. Nie stwierdzono istotności statystycznej pomiędzy obu badanymi grupami (tab. 16, ryc. 13).

Tab. 16 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-6 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby

| Doba | Zmiany względne w odniesieniu do 1 doby (%) | | | | | |
|------|---|------------------|-----------------|-----------------------|------------------|--------------|
| | A – etiologia alkoholowa | | | K – etiologia kamicza | | |
| | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max |
| 3 | 33 | -239,1±637,4 | -3195,5 – 99,38 | 36 | -274,8±1068,1 | -5900 – 99,8 |
| 5 | 31 | -23,5±181,4 | -517,95 – 99,44 | 36 | -190,8±901,96 | -5316,7-99,9 |
| 7 | 29 | -39,12±221,31 | -933,5 - 100 | 35 | -115,3±552,99 | -15733-99,94 |



Ryc. 13 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-6 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby

IV.1.3.3 Średni poziom interleukiny-6 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby

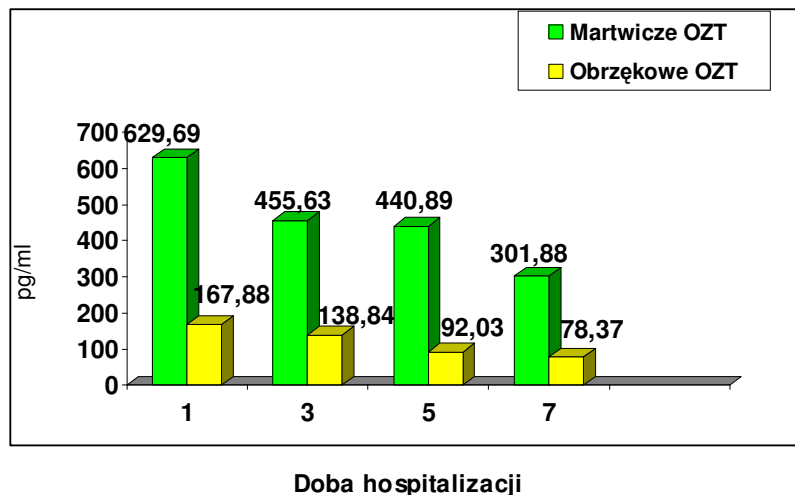
W postaci obrzękowej OZT najwyższy średni poziom interleukiny-6 stwierdzono w pierwszej dobie i wyniósł on 167,88 pg/ml. W kolejnych tzn. trzeciej, piątej i siódmej dobie wykazywał on wartości spadkowe wynosząc odpowiednio: 138,84 pg/ml, 92,03 pg/ml i 78,37 pg/ml.. Poziom interleukiny 6 w martwiczej postaci OZT był wyraźnie wyższy od poziomu tej interleukiny w obrzękowym OZT ale również wykazywał

tendencję zniżkową i wynosił odpowiednio w pierwszej, trzeciej, piątej i siódmej dobie wartości – odpowiednio: 629,69 pg/ml, 455,63 pg/ml, 440,89 pg/ml i 301,88 pg/ml. Pomiędzy obu grupami różnica średnich poziomów w czterech kolejnych dobach pomiaru była istotna statystycznie [$p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,029$] (tab. 17, ryc. 14).

Tab. 17 Średni poziom interleukiny-6 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby

| Doba | IL-6 (pg/ml) | | | | | |
|------|-------------------|------------------|------------|-------------------|------------------|-------------|
| | M – martwicza OZT | | | O – obrzękowe OZT | | |
| | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max |
| 1 | 15 | 629,7±603,2 | 25,26-2500 | 54 | 167,9±317,5 | 2 – 1763 |
| 3 | 15 | 455,6±549,7 | 2 – 2270 | 54 | 138,8±261,6 | 0,1 – 1407 |
| 5 | 14 | 440,9±686,5 | 2 - 2500 | 53 | 92,0±173,7 | 0,1 – 650,3 |
| 7 | 14 | 301,9±650,5 | 2 - 2500 | 50 | 78,4±157,3 | 750 |

IL-6 a etiologia w czasie 7 dni hospitalizacji



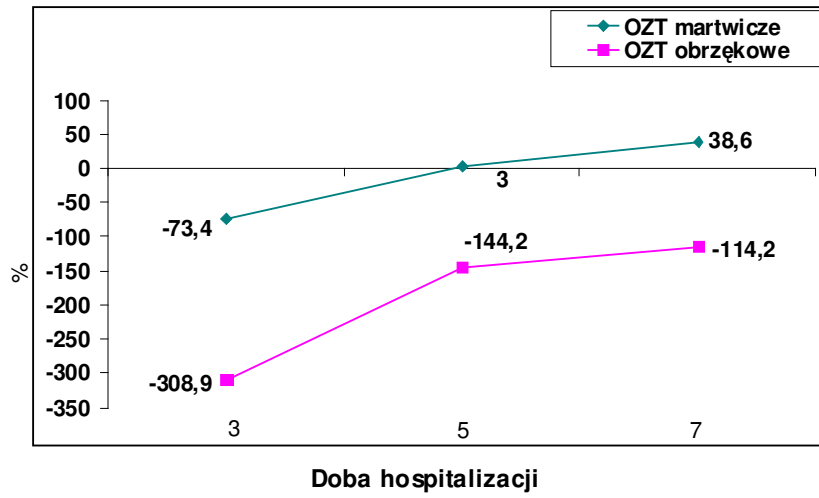
Ryc. 14 Średni poziom interleukiny-6 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby

IV.1.3.4 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-6 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby.

W martwiczym OZT względna wartość poziomu IL-6 w trzeciej dobie w porównaniu do pierwszej doby wyniosła -73,4%, po czym nastąpił wzrost tej wartości w piątej i siódmej dobie w porównaniu do pierwszej doby przyjmując odpowiednio 3% i 38,6%. W obrzękowej postaci OZT największy spadek stwierdzono w trzeciej dobie w odniesieniu do pierwszej doby; wyniósł on -308,9% natomiast w piątej i siódmej dobie w odniesieniu do pierwszej doby wyniósł odpowiednio -144,2% i -114,2% (tab. 18, ryc. 15).

Tab. 18 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-6 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby.

| Doba | Zmiany względne w odniesieniu do 1 doby (%) | | | | | |
|------|---|------------------|-----------------|-------------------|------------------|--------------|
| | M – martwicza OZT | | | O – obrzękowe OZT | | |
| | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max |
| 3 | 15 | -73,4±273,1 | -721,8 – 99,63 | 54 | -308,9±983,4 | -5900 – 99,8 |
| 5 | 14 | 3,04±154,9 | -416,06 – 98,55 | 53 | -144,2±751,6 | -5317 – 99,9 |
| 7 | 14 | 38,6±102,2 | -250 – 99,8 | 50 | -114,2±483,8 | -2173 - 100 |



Ryc. 15 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-6 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby.

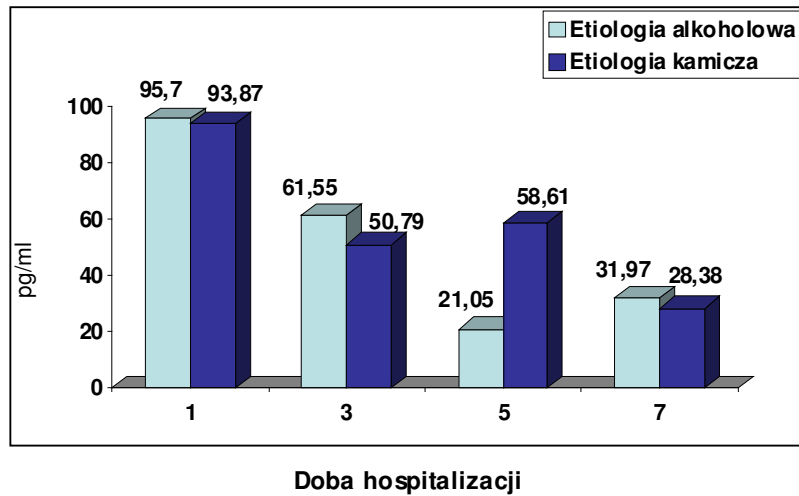
IV.1.4 Wartości średniego poziomu interleukiny-8 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii i stopnia ciężkości choroby

IV.1.4.1 Średni poziom interleukiny- 8 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby

W OZT o etiologii kamiczej najwyższy średni poziom interleukiny-8 stwierdzono w pierwszej dobie i wyniósł on 93,87 pg/ml. W trzeciej dobie spadł do wartości 50,79 pg/ml w piątą wzrósł do 58,61pg/ml, po czym siódmej dobie stwierdzono jego najniższą wartość w tej grupie: 28,38 pg/ml.. Również w OZT o etiologii alkoholowej najwyższy średni poziom interleukiny 8 stwierdzono w pierwszej dobie i wyniósł on 95,7 pg/ml. W kolejnych tzn. trzeciej, piątą i siódmej dobie wykazywał on wahania średnich wartości wynosząc odpowiednio: 61,55 pg/ml, 21,05 pg/ml i 31,97 pg/ml. Różnice poziomów średnich stężeń w obu grupach nie były istotne statystycznie (tab. 19, ryc. 16).

Tab. 19 Średni poziom interleukiny-8 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby

| Doba | IL-8 (pg/ml) | | | | | |
|------|--------------------------|--------------|---------------|-----------------------|--------------|---------------|
| | A – etiologia alkoholowa | | | K – etiologia kamicza | | |
| | n | x±SD | Min-max | n | x±SD | Min-max |
| 1 | 40 | 95,7±177,4 | 1 – 800,1 | 44 | 93,87±205,18 | 1 – 952,6 |
| 3 | 40 | 61,5±142,1 | 0,05 – 760,4 | 43 | 50,79±142,29 | 1 – 882,5 |
| 5 | 38 | 21,1±57,42 | 0,510 – 271,1 | 43 | 58,61±160,9 | 0,06 – 651,28 |
| 7 | 36 | 31,97±126,37 | 1 - 750 | 42 | 28,38±62,59 | 1 - 258 |



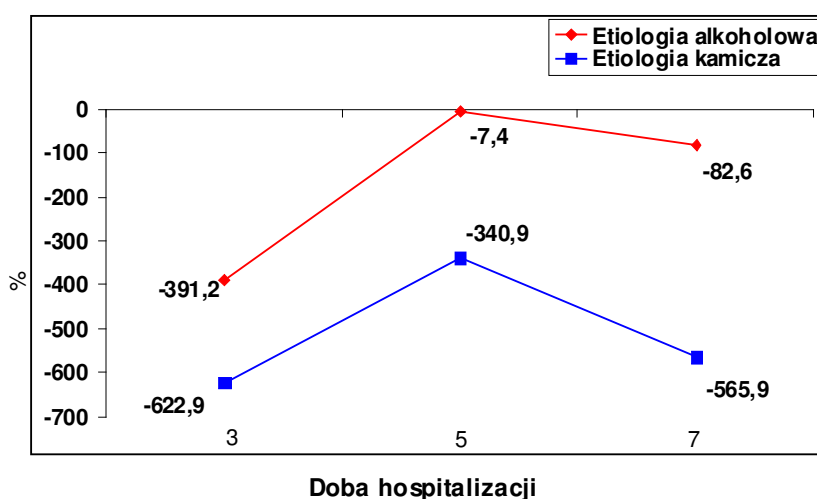
Ryc. 16 Średni poziom interleukiny-8 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby

IV.1.4.2 Zmiany względne średniego stężenia interleukiny-8 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby.

Największy spadek poziomu interleukiny-8 w porównaniu do pierwszej doby stwierdzono w obu grupach w trzeciej dobie i wyniósł on odpowiednio – dla OZT o etiologii kamiczej -622,9% a dla OZT o etiologii alkoholowej -391,2%. W piątej dobie (w stosunku do doby pierwszej) wartości te wynosiły dla kamiczego OZT -340,9%, zaś dla alkoholowego OZT -7,4%, natomiast w siódmej dobie (w stosunku do doby pierwszej) wartości te wynosiły dla kamiczego OZT -565,9%, zaś dla alkoholowego OZT -82,6%. Nie stwierdzono istotności statystycznej pomiędzy obu badanymi grupami chorych (tab. 20, ryc. 17).

Tab. 20 Zmiany względne średniego stężenia interleukiny-8 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby

| Doba | Zmiany względne w odniesieniu do 1 doby (%) | | | | | |
|------|---|------------------|---------------|-----------------------|------------------|--------------|
| | A – etiologia alkoholowa | | | K – etiologia kamicza | | |
| | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max |
| 3 | 40 | -391,2±1282,85 | -6851-99,88 | 43 | -622,1±2190,24 | -10050-99,84 |
| 5 | 38 | -7,44±205,40 | -700,15-99,88 | 43 | -340,9±1592,78 | -10150-99,9 |
| 7 | 36 | -82,56±462,46 | -2085,9-99,88 | 42 | -565,9±1754,56 | -7844- 99,9 |



Ryc. 17 Zmiany względne średniego stężenia interleukiny-8 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby

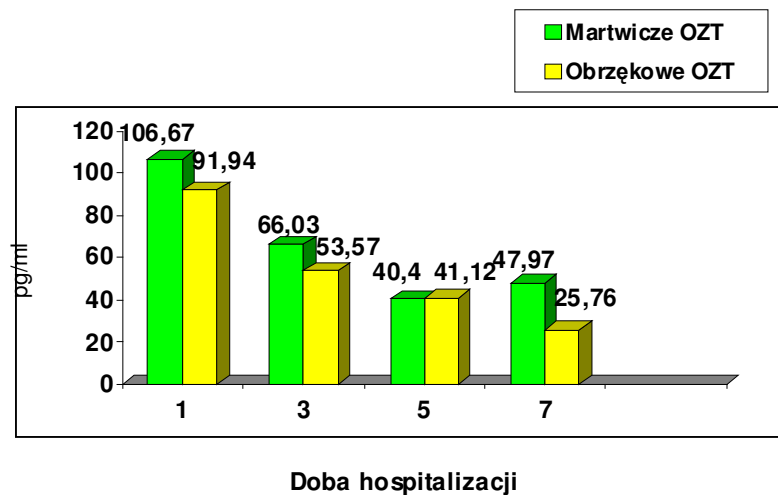
IV.1.4.3 Średni poziom interleukiny-8 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby

W postaci obrzkowej OZT najwyższy średni poziom interleukiny-8 stwierdzono w pierwszej dobie i wyniósł on 91,94 pg/ml. W kolejnych tzn. trzeciej, piątej i siódmej dobie stwierdzono postępujący spadek wartości wynoszący odpowiednio: 53,57 pg/ml, 41,12 pg/ml i 25,76 pg/ml.. Poziom interleukiny-8 w martwiczej postaci OZT był wyższy

od poziomu tej interleukiny w obrzękowym OZT ale również wykazywał spadek średnich wartości. Wynosiły one odpowiednio w pierwszej, trzeciej, piątej i siódmej dobie: 106,67 pg/ml, 66,03 pg/ml, 40,04 pg/ml i 47,97 pg/ml. Pomędzy obu grupami stwierdzono różnicę istotną statystycznie w trzeciej, piątej i siódmej dobie [$p=0,047$; $p=0,034$; $p<0,05$] (tab. 21, ryc.18).

Tab. 21 Średni poziom interleukiny-8 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby

| Doba | IL-8 (pg/ml) | | | | | |
|------|-------------------|-----------------|------------|-------------------|-----------------|---------------|
| | M – martwicza OZT | | | O – obrzękowe OZT | | |
| | n | $\bar{x}\pm SD$ | Min-max | n | $\bar{x}\pm SD$ | Min-max |
| 1 | 16 | 106,674±200,76 | 1 – 800,1 | 68 | 91,94±190,47 | 1 – 952,65 |
| 3 | 16 | 66,03±92,56 | 1 – 255,43 | 67 | 53,57±151,27 | 0,05– 882, 47 |
| 5 | 15 | 40,40±72,13 | 1 – 252,90 | 66 | 41,12±133,86 | 0,06 – 651,28 |
| 7 | 15 | 47,97±85,39 | 1 - 258 | 63 | 25,76±99,33 | 1 - 750 |



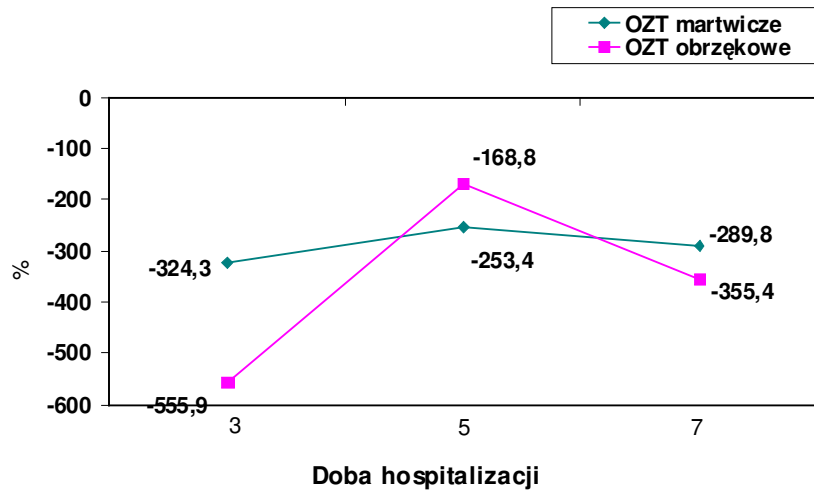
Ryc. 18 Średni poziom interleukiny-8 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby

IV.1.4.4 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-8 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby.

W martwiczym OZT po spadku poziomu IL-8 w trzeciej dobie w porównaniu do pierwszej doby do -555,9 %, nastąpił wzrost tej wartości w piątej dobie w porównaniu do pierwszej doby i przyjął wartość -168,8%, zaś w siódmej dobie w porównaniu do pierwszej doby wartość ta wyniosła -355,4 %. W obrzękowej postaci OZT największy spadek stwierdzono w trzeciej dobie w odniesieniu do pierwszej doby: -324,3% natomiast w piątej i siódmej dobie w odniesieniu do pierwszej doby wyniosł odpowiednio -253,4% i -289,8%. Nie stwierdzono istotności statystycznej pomiędzy obu badanymi grupami chorych (tab. 22, ryc.19).

Tab. 22 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-8 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby.

| Doba | Zmiany względne w odniesieniu do 1 doby (%) | | | | | |
|------|---|------------------|---------------|-------------------|------------------|---------------|
| | M – martwicza OZT | | | O – obrzękowe OZT | | |
| | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max |
| 3 | 16 | -324,3±904,24 | -3026 – 99,88 | 67 | -555,9±1961,05 | -10050-99,87 |
| 5 | 15 | -253,44±639,39 | -2113 – 99,88 | 66 | -168,8±1268,23 | -10150 – 99,9 |
| 7 | 15 | -289,85±843,07 | -3089 – 99,88 | 63 | -355,4±1438,13 | -7844 – 99,9 |



Ryc. 19 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-8 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby.

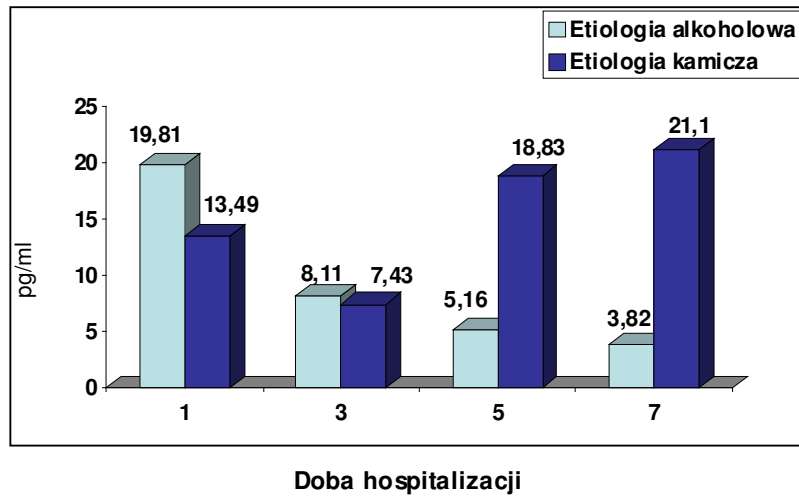
IV.1.5 Wartości średniego poziomu interleukiny-10 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii i stopnia ciężkości choroby

IV.1.5.1 Średni poziom interleukiny-10 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby

W OZT o etiologii kamiczej średni poziom interleukiny-10 w pierwszej dobie wyniósł 13,94 pg/ml po czym w trzeciej dobie spadł do wartości 7,43 pg/ml, natomiast w piątej i siódmej dobie wykazywał tendencję zwykłą wynosząc odpowiednio: 18,83 pg/ml i 21,1 pg/ml. W OZT o etiologii alkoholowej najwyższy średni poziom interleukiny10 stwierdzono w pierwszej dobie i wyniósł on 19,81 pg/ml. W kolejnych tzn. trzeciej, piątej i siódmej dobie wykazywał on tendencję zniżkową wynosząc odpowiednio: 8,11 pg/ml, 5,16 pg/ml i 3,82 pg/ml. Nie stwierdzono istotności statystycznej pomiędzy obu badanymi grupami chorych (tab. 23, ryc. 20).

Tab. 23 Średni poziom interleukiny-10 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby

| Doba | IL-10 (pg/ml) | | | | | |
|------|--------------------------|------------------|-------------|-----------------------|------------------|-------------|
| | A – etiologia alkoholowa | | | K – etiologia kamicza | | |
| | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max |
| 1 | 33 | 19,81±40,56 | 0,1 – 209,4 | 54 | 13,49±35,49 | 0,1 – 197,3 |
| 3 | 33 | 8,11±29,40 | 0,1 – 141,4 | 54 | 7,43±20,21 | 0,1 – 103,7 |
| 5 | 31 | 5,16±19,46 | 0,1 – 106,4 | 54 | 18,84±100,48 | 0,1 – 735,8 |
| 7 | 28 | 3,82±12,82 | 0,1 – 57,28 | 53 | 21,10±109,91 | 0,1 – 789,6 |



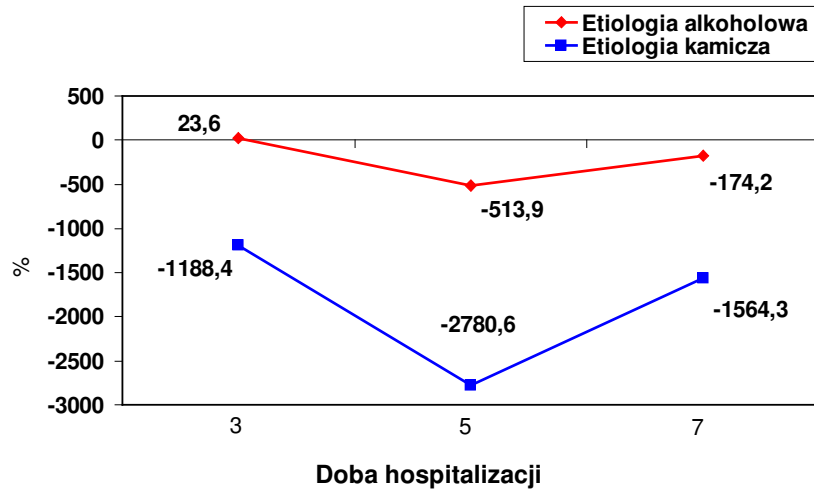
Ryc. 20 Średni poziom interleukiny-10 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby

IV.1.5.2 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-10 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby.

W OZT o etiologii alkoholowej w trzeciej dobie w porównaniu do pierwszej doby stwierdzono względny wzrost wartości interleukiny-10 o 23,6%, natomiast w piątej i siódmej dobie w porównaniu do pierwszej doby stwierdzono spadek wynoszący odpowiednio -513,9% i -174,2%. W OZT o etiologii kamicznej w trzeciej dobie w porównaniu do pierwszej doby nastąpił spadek względnego poziomu IL-10 do -1188,4%, w piątej dobie (w porównaniu do pierwszej) nastąpił dalszy spadek do wartości -2780,6 zaś w siódmej dobie (w porównaniu do pierwszej) wyniósł -1564,3%. Pomędzy obu badanymi grupami chorych nie stwierdzono istotności statystycznej (tab. 24, ryc. 21).

Tab. 24 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-10 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby.

| Doba | Zmiany względne w odniesieniu do 1 doby (%) | | | | | |
|------|---|------------------|-----------------|-----------------------|------------------|-------------|
| | A – etiologia alkoholowa | | | K – etiologia kamicza | | |
| | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max |
| 3 | 33 | 23,59±86,96 | -327,01 – 99,87 | 54 | -1188,4±8243,9 | -60590-99,9 |
| 5 | 31 | -513,97±3021,9 | -16790 – 99,95 | 54 | -2780,6±12031 | -76720-99,9 |
| 7 | 28 | -174,19±896,57 | -4510 – 99,95 | 53 | -1564,3±7264,7 | -47970-99,9 |



Ryc. 21 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-10 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby.

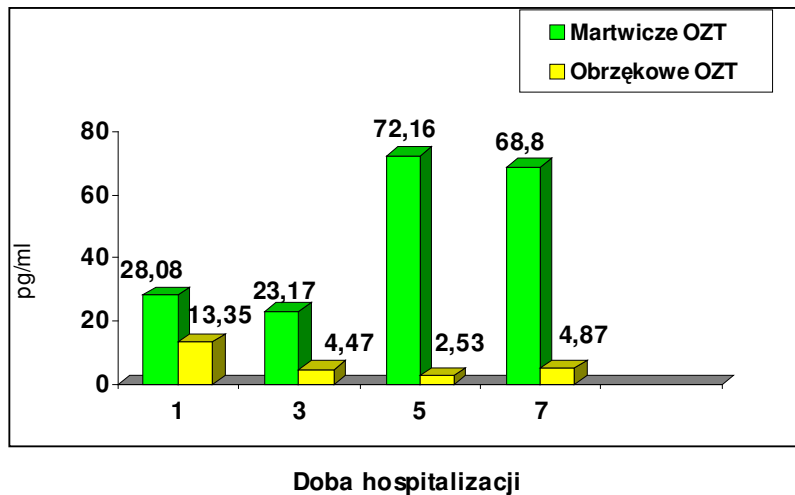
IV.1.5.3 Średni poziom interleukiny-10 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby

W postaci obrzękowej OZT najwyższy średni poziom interleukiny-10 stwierdzono w pierwszej dobie i wyniósł on 13,35 pg/ml. W kolejnych tzn. trzeciej, piątej dobie wykazywał on tendencję zniżkową wynosząc odpowiednio: 4,47 pg/ml, 2,35 pg/ml, po

czym w siódmej dobie wzrósł do wartości 4,87 pg/ml.. Poziom interleukiny-10 w martwiczej postaci OZT był znacznie wyższy od poziomu tej interleukiny w obrzękowym OZT i wykazywał wzrost wartości średnich. Wynosiły one odpowiednio w pierwszej, trzeciej, piątej i siódmej dobie 28,08 pg/ml, 23,18 pg/ml, 72,16 pg/ml i 68,8 pg/ml. W pierwszej i piątej dobie różnica stężeń była istotna statystycznie wynosząc odpowiednio [p=0,032 i p=0,019] (tab. 25, ryc. 22).

Tab. 25 Średni poziom interleukiny-10 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby

| Doba | IL-10 (pg/ml) | | | | | |
|------|-------------------|--------------|-------------|-------------------|-------------|-------------|
| | M – martwicza OZT | | | O – obrzękowe OZT | | |
| | n | x±SD | Min-max | n | x±SD | Min-max |
| 1 | 15 | 28,08±41,23 | 0,1- 152,1 | 72 | 13,35±36,33 | 0,1 – 209,4 |
| 3 | 15 | 23,18±48,08 | 0,1 – 141,4 | 72 | 4,47±13,32 | 0,1 – 69,94 |
| 5 | 14 | 72,16±193,53 | 0,1 – 735,8 | 71 | 2,35±9,49 | 0,1 – 76,82 |
| 7 | 13 | 68,80±217,19 | 0,1 – 789,6 | 68 | 4,87±20,22 | 0,1 – 153,3 |



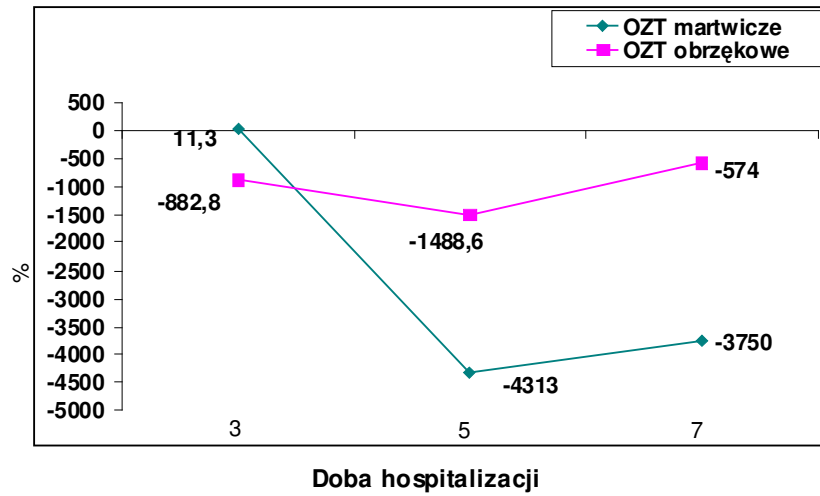
Ryc. 22 Średni poziom interleukiny-10 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby

IV.1.5.4 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-10 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby.

W martwiczym OZT w trzeciej dobie w porównaniu do pierwszej doby nastąpił wzrost poziomu IL-10 o 11,25 %, natomiast w piątej i siódmej dobie nastąpiło obniżenie wartości tej interleukiny w porównaniu do pierwszej doby wynoszące -4314% i -3750,1%. W obrzękowej postaci OZT największy spadek stwierdzono w piątej dobie w odniesieniu do pierwszej doby -1488,6% natomiast w trzeciej i siódmej dobie w odniesieniu do pierwszej doby wyniósł odpowiednio -882,8% i -574,05%. Nie stwierdzono istotności statystycznej pomiędzy obu badanymi grupami chorych (tab. 26, ryc. 23).

Tab. 26 Zmiany względne średniego poziomu 10 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby.

| Doba | Zmiany względne w odniesieniu do 1 doby (%) | | | | | |
|------|---|------------------|-----------------|-------------------|------------------|-------------|
| | M – martwicza OZT | | | O – obrzękowe OZT | | |
| | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max |
| 3 | 15 | 11,25±126,31 | -327,01 – 99,93 | 72 | -882,8±7142,6 | -60590-99,9 |
| 5 | 14 | -4313,97±11739 | -42050 – 99,9 | 71 | -1488,6±9382,5 | -76720-99,9 |
| 7 | 13 | -3750±13292,6 | -47970 – 99,9 | 68 | - 574,05±2919,4 | -22930-99,9 |



Ryc. 23 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-10 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby.

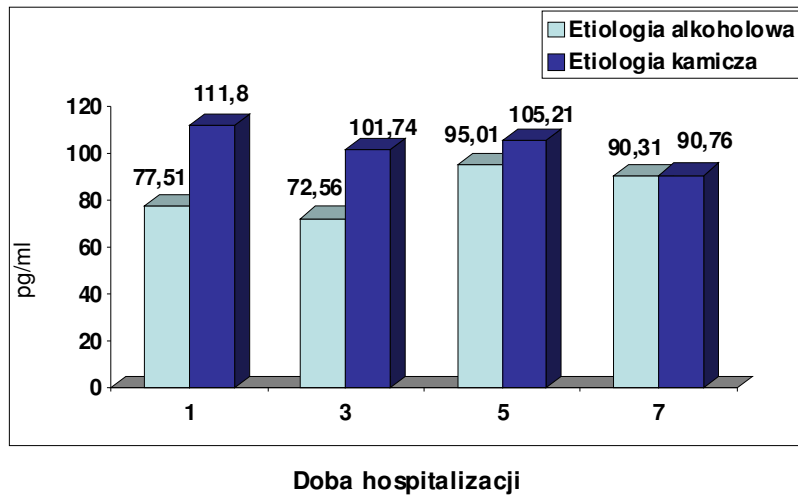
IV.1.6 Wartości średniego poziomu interleukiny-12 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii i stopnia ciężkości choroby

IV.1.6.1 Średni poziom interleukiny-12 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby

Poziom interleukiny-12 w OZT o etiologii kamiczej w pierwszej dobie wyniósł 111,8 pg/ml, po czym spadł w trzeciej do wartości 101,74 pg/ml, w piątej dobie znów stwierdzono wzrost do 105,21 pg/ml, zaś w siódmej spadł do 90,76 pg/ml. W OZT o etiologii alkoholowej w pierwszej i trzeciej dobie stwierdzano niskie średnie wartości poziomu interleukiny-12: 77,51 pg/ml i 72,56 pg/ml, po czym w piątej i siódmej nastąpił wzrost tych wartości i wyniósł 95,01 pg/ml i 90,31 pg/ml. W pierwszej i trzeciej dobie różnica stężeń była istotna statystycznie [$p=0,007$ i $p<0,05$] (tab. 27, ryc. 24).

Tab. 27 Średni poziom interleukiny-12 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby

| Doba | IL-12 (pg/ml) | | | | | |
|------|--------------------------|-----------------|------------|-----------------------|-----------------|---------------|
| | A – etiologia alkoholowa | | | K – etiologia kamicza | | |
| | n | $\bar{x}\pm SD$ | Min-max | n | $\bar{x}\pm SD$ | Min-max |
| 1 | 45 | 77,51±69,88 | 2 – 353,61 | 56 | 111,80±87,29 | 5,1 – 403,26 |
| 3 | 45 | 72,56±63,79 | 2 – 303,97 | 56 | 101,74±76,99 | 2 – 356,23 |
| 5 | 43 | 95,01±72,78 | 2 – 347,96 | 56 | 105,21±107,23 | 0,92 – 491,45 |
| 7 | 41 | 90,31±68,74 | 2 – 302,52 | 55 | 90,76±113,70 | 2 – 587,7 |



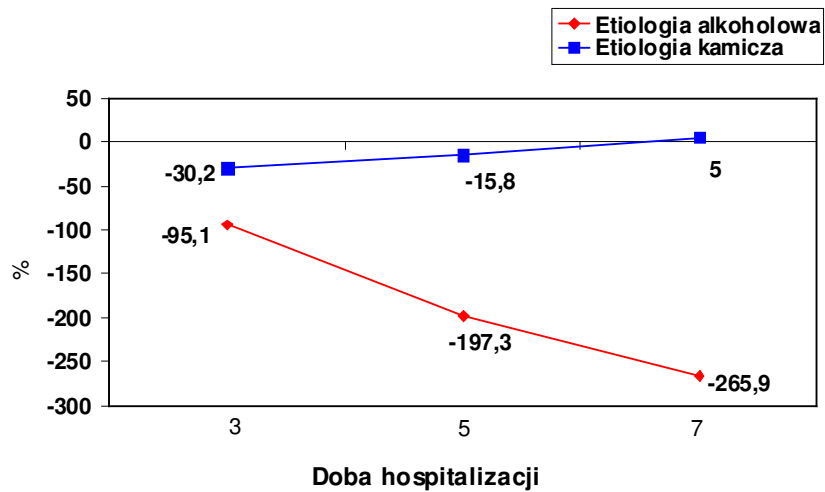
Ryc. 24 Średni poziom interleukiny-12 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby

IV.1.6.2 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-12 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby.

W OZT o etiologii alkoholowej w trzeciej, piątej i siódmej dobie w porównaniu do pierwszej doby względny spadek wartości średniego poziomu interleukiny-12 wyniósł odpowiednio -95,1%, -197,3% i -265,9 %. W OZT o etiologii kamiczej w trzeciej dobie w porównaniu do pierwszej doby nastąpił względny spadek poziomu IL-12 do -30,2%, w piątą dobie (w porównaniu do pierwszej) stwierdzono spadek do wartości oo -15,8 zaś w siódmej dobie (w porównaniu do pierwszej) stwierdzono wzrost do 5%. Pomiędzy obu grupami chorych nie stwierdzono istotności statystycznej (tab. 28, ryc. 25).

Tab. 28 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-12 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby.

| Doba | Zmiany względne w odniesieniu do 1 doby (%) | | | | | |
|------|---|------------------|----------------|-----------------------|------------------|---------------|
| | A – etiologia alkoholowa | | | K – etiologia kamicza | | |
| | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max |
| 3 | 45 | -95,09±531,93 | -3530-92,39 | 56 | -30,2±224,52 | -1600-97,05 |
| 5 | 43 | -197,32±786,38 | -5068,5- 92,39 | 56 | -15,82±113,83 | -603,92 – 98 |
| 7 | 41 | -265,91±1068,2 | -6771 – 92,06 | 55 | 5,04±92,92 | -355,11-98,43 |



Ryc. 25 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-12 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby.

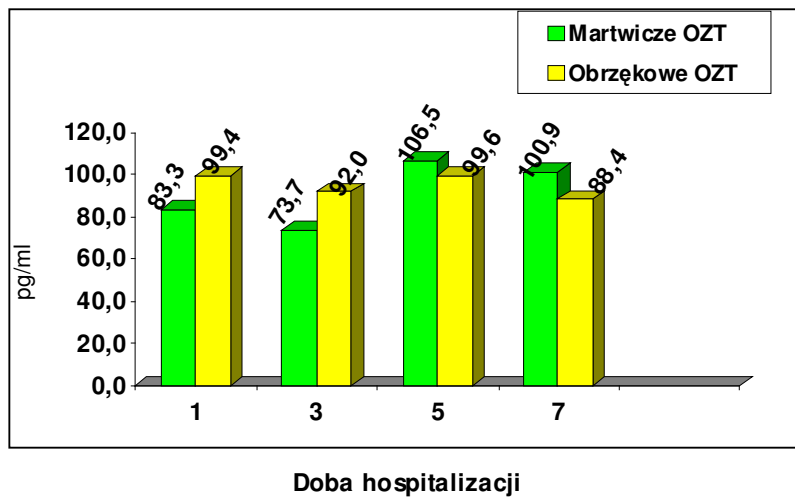
IV.1.6.3 Średni poziom interleukiny-12 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby

W postaci obrzękowej OZT średni poziom interleukiny-12 w pierwszej i trzeciej dobie był niski i wynosił odpowiednio 83,29 pg/ml i 73,74 pg/ml, po czym wzrósł w piątej i siódmej dobie do wartości 106,48 pg/ml i 100,9 pg/ml. Poziom interleukiny 12 w martwiczej postaci OZT wykazywał tendencję zniżkowo-zwyżkową i wynosił

odpowiednio w pierwszej, trzeciej, piątej i siódmej dobie wartości 99,4 pg/ml, 91,99 pg/ml, 99,59 pg/ml i 88,35 pg/ml. Pomędzy obu grupami chorych nie stwierdzono istotności statystycznej (tab. 29, ryc. 26).

Tab. 29 Średni poziom interleukiny-12 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby

| Doba | IL-12 (pg/ml) | | | | | |
|------|-------------------|------------------|---------------|-------------------|------------------|------------|
| | M – martwicza OZT | | | O – obrzękowe OZT | | |
| | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max |
| 1 | 18 | 83,29±49,74 | 7,91 – 183,97 | 83 | 99,40±86,77 | 2 – 403,26 |
| 3 | 18 | 72,74±77,86 | 2 – 303,97 | 83 | 91,99±71,42 | 2 – 356,23 |
| 5 | 17 | 106,48±105,85 | 0,92 – 347,96 | 82 | 99,6±91,46 | 2 – 491,45 |
| 7 | 17 | 100,9±87,34 | 2 – 302,52 | 79 | 88,35±98,89 | 2 – 587,70 |



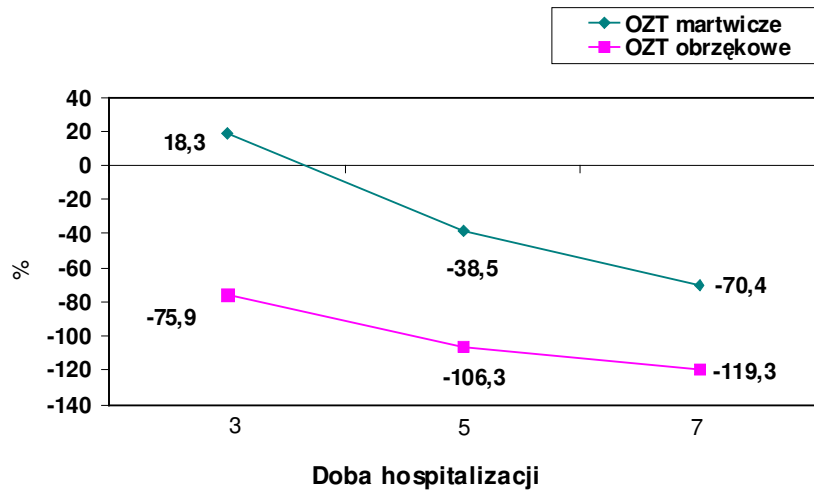
Ryc. 26 Średni poziom interleukiny-12 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby

IV.1.6.4 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-12 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby.

W martwiczym OZT w trzeciej dobie w porównaniu do pierwszej doby nastąpił wzrost poziomu IL-12 o 18,3 %, natomiast w piątej i siódmej dobie w porównaniu do pierwszej doby przyjmował wartości spadł do -38,5 % i -70,4 %. W obrzękowej postaci OZT stwierdzono spadek wartości tej interleukiny w trzeciej, piątej i siódmej dobie w odniesieniu do pierwszej odpowiednio do -75,9 %, -106,3% i -119,3 %. Nie stwierdzono istotności statystycznej pomiędzy obu badanymi grupami (tab. 30, rys 27).

Tab. 30 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-12 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby

| Doba | Zmiany względne w odniesieniu do 1 doby (%) | | | | | |
|------|---|------------------|-----------------|-------------------|------------------|---------------|
| | M – martwicza OZT | | | O – obrzękowe OZT | | |
| | N | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max | n | $\bar{x} \pm SD$ | Min-max |
| 3 | 18 | 18,33±49,13 | -70,4 – 97,05 | 83 | -75,9±429,9 | -3530 – 92,4 |
| 5 | 17 | -38,52±116,28 | -240,34 – 98,47 | 82 | -106,29±579,54 | -5068,5-97,59 |
| 7 | 17 | -70,43±217,84 | -809,36-97,05 | 79 | -119,34±776,58 | -6771-98,43 |



Ryc. 27 Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-12 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby

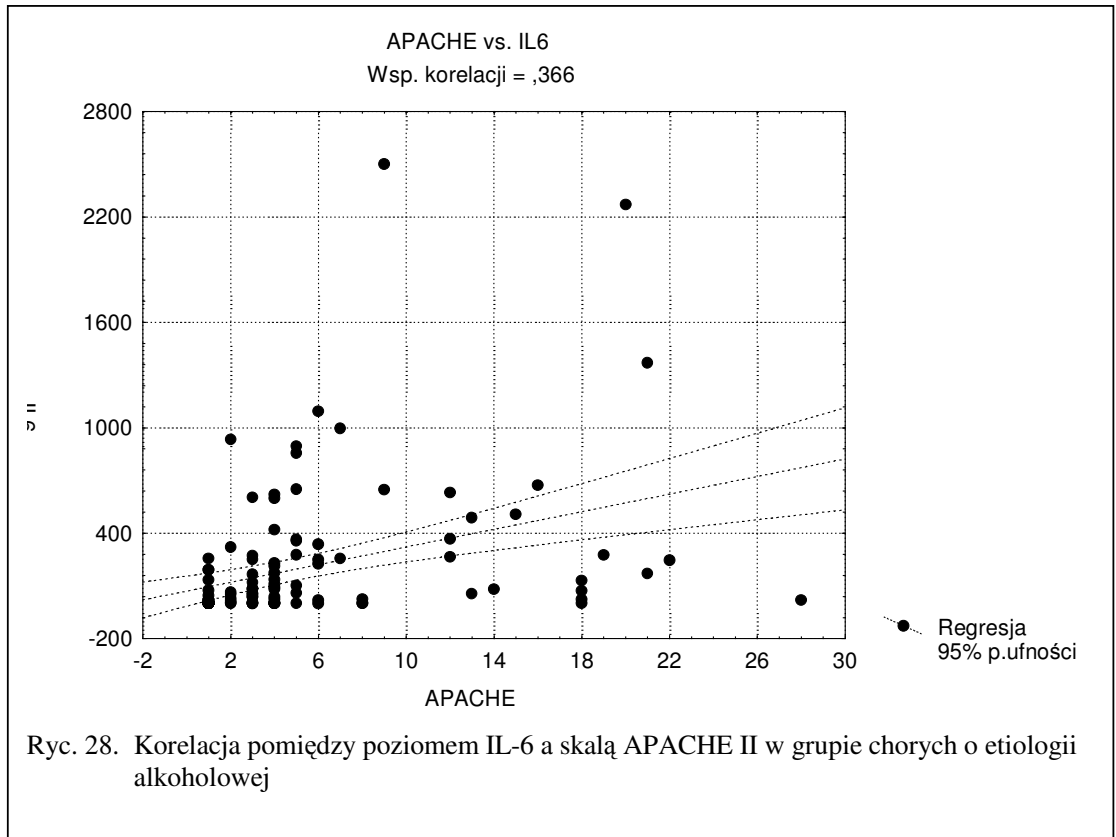
IV.2 Korelacja pomiędzy średnim poziomem interleukin a stanem chorego wyrażonym skalą APACHE II

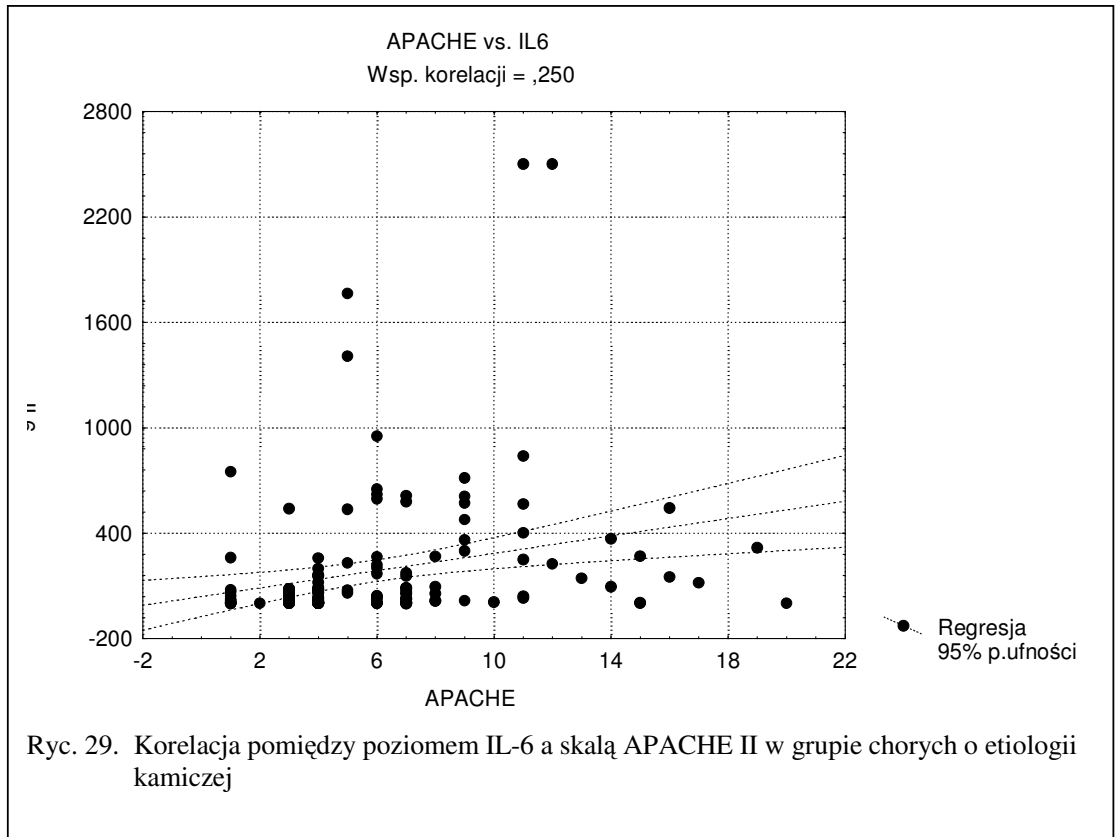
Analizując poziom poszczególnych interleukin z uwzględnieniem stanu chorego wyrażonego skalą APACHE II w całej badanej grupie chorych, oraz w etiologii alkoholowej i kamiczej stwierdzono korelację pomiędzy stopniem ciężkości choroby ocenianą w skali APACHE II a poziomem interleukin: szóstej [IL-6] i dziesiątej [IL-10] (tab. 31). Dla interleukiny-6 obserwowano korelację wyraźną ze stanem ciężkości (skala APACHE II) u chorych z etiologią alkoholową OZT ($r=0,366$, ryc. 28) oraz w całej badanej grupie chorych ($r=0,307$, ryc. 30), zaś u osób z etiologią kamiczą korelację słabą ($r=0,250$, ryc. 29). Współczynnik korelacji pomiędzy skalą APACHE II a IL-10 wskazuje na istnienie słabej współzależności pomiędzy tymi zmiennymi (tab. 31, rys. 31, 32, 33) Dla pozostałych analizowanych interleukin brak współzależności poziomu tych interleukin ze stanem ciężkości chorego wyrażonego w skali APACHE II (tab. 31).

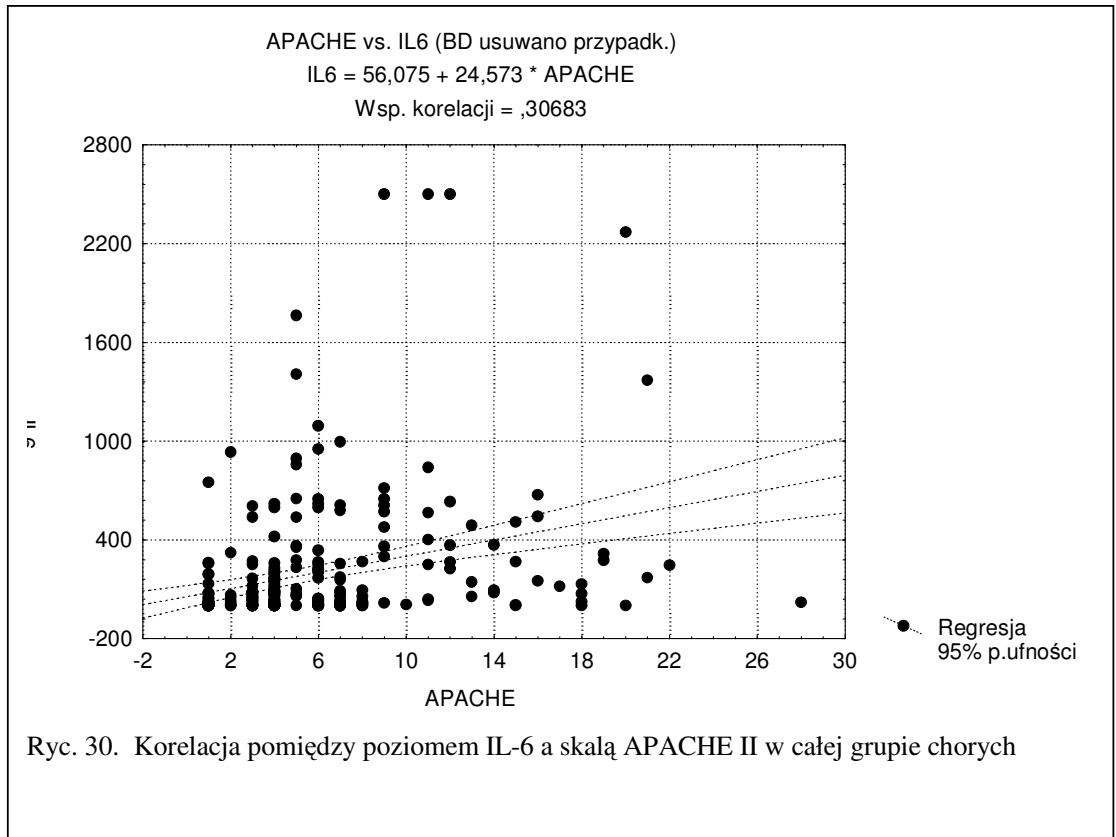
Tab. 31 Korelacja pomiędzy średnim poziomem interleukin a stanem chorego wyrażonym skalą APACHE II

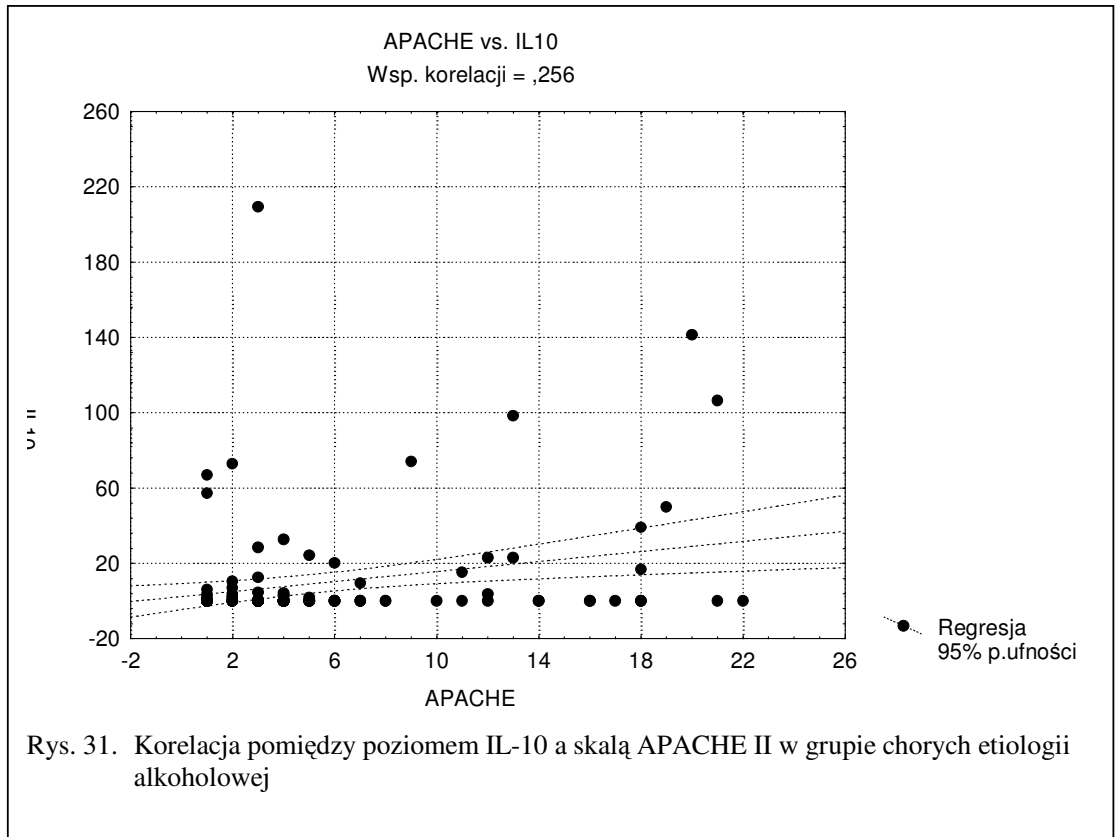
| Etiologia | Współczynnik korelacji r-Pearsona pomiędzy skalą APACHE II | | | | | |
|------------|--|--------|--------------|--------|--------------|--------|
| | IL-1 | IL-2 | IL-6 | IL-8 | IL-10 | IL-12 |
| Alkoholowa | -0,034 | -0,021 | 0,366 | 0,073 | 0,256 | 0,170 |
| Kamicza | -0,129 | 0,086 | 0,250 | -0,029 | 0,242 | -0,117 |
| RAZEM | -0,027 | 0,057 | 0,307 | 0,024 | 0,201 | 0,015 |

$r=1$ korelacja idealna
 $0,8 <r> 0,9$ korelacja bardzo silna
 $0,6 <r> 0,7$ korelacja silna
 $0,4 <r> 0,5$ korelacja wyraźna
 $0,2 <r> 0,3$ korelacja słaba
 $r=0,1$ korelacja bardzo słaba
 $r=0$ brak korelacji

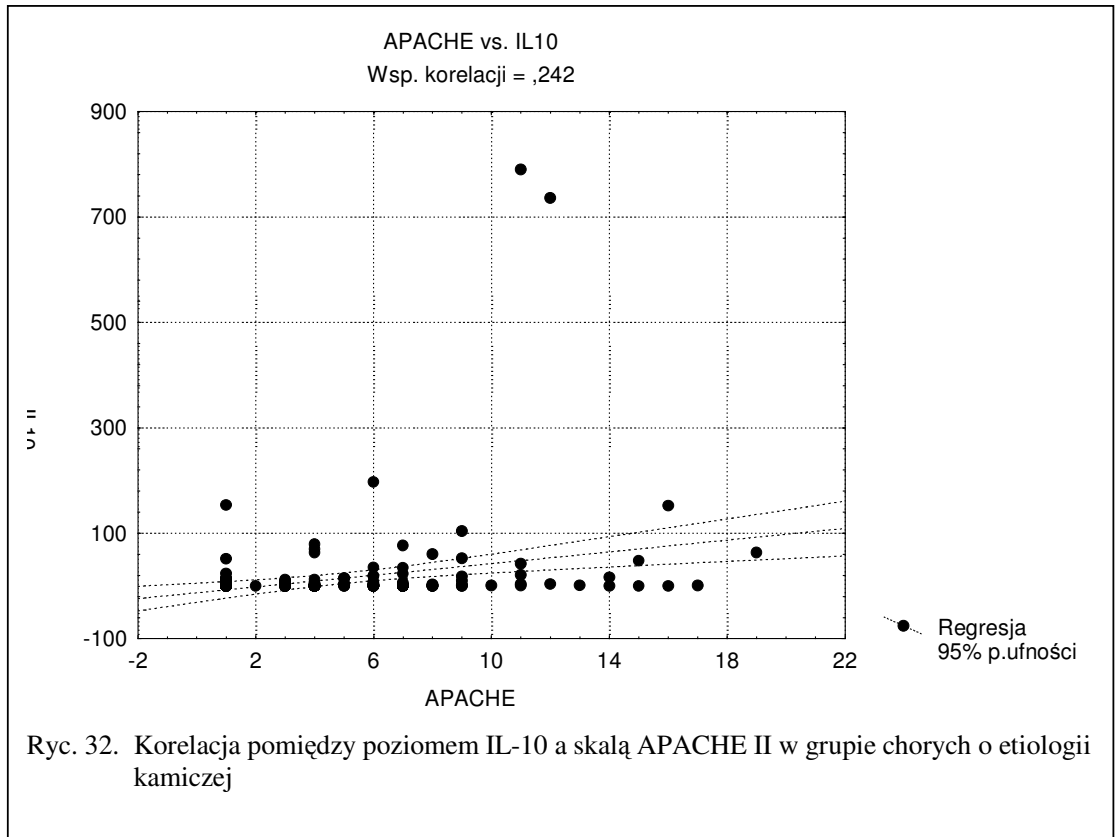


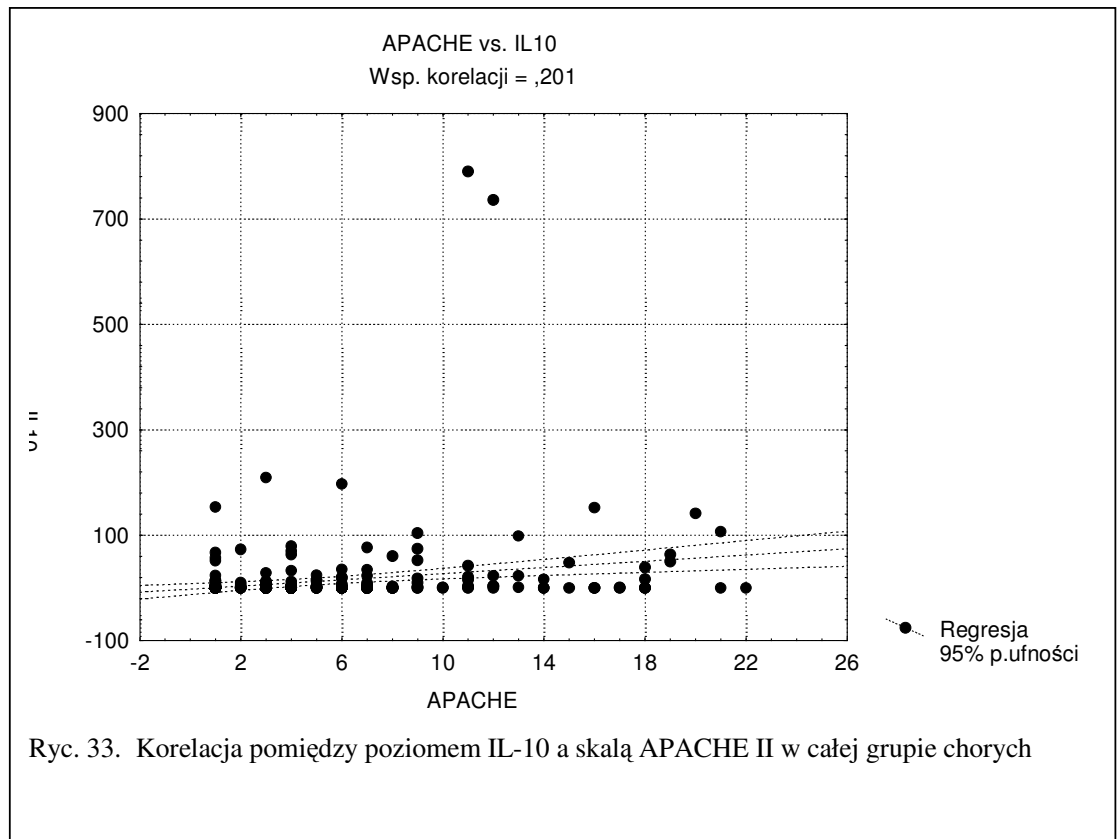






Rys. 31. Korelacja pomiędzy poziomem IL-10 a skalą APACHE II w grupie chorych etiologii alkoholowej





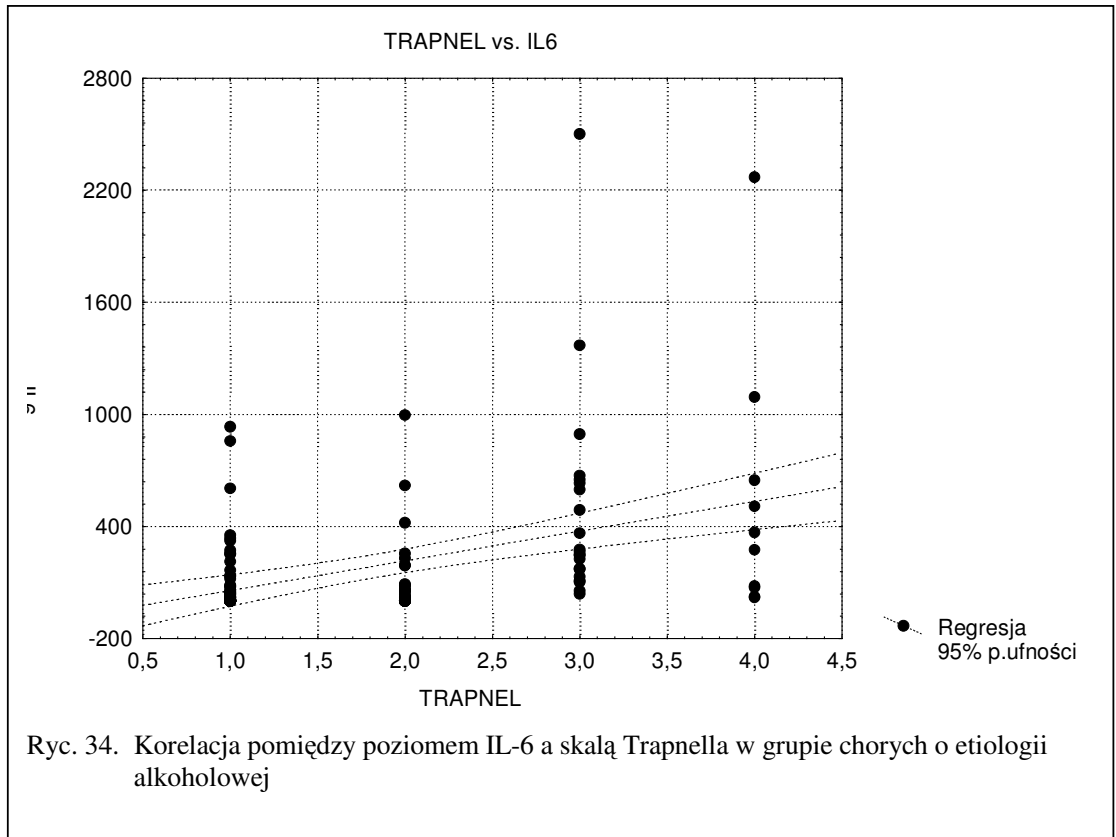
IV.3 Korelacja pomiędzy średnim poziomem interleukin a stanem chorego wyrażonym skalą Trapnella

Analizując poziom poszczególnych interleukin z uwzględnieniem stanu chorego wyrażonego skalą Trapnell w całej badanej grupie chorych, oraz w etiologii alkoholowej i kamiczej stwierdzono korelację pomiędzy stopniem ciężkości choroby ocenianą w skali Trapnell a poziomem interleukin: szóstej [IL-6] i dziesiątej [IL-10] (tab. 32). Dla Interleukiny-6 obserwowano korelację wyraźną ze stanem ciężkości (skala Trapnell) u chorych z etiologią alkoholową ($r=0,468$, ryc. 34). U osób z etiologią kamiczą korelację słabą ($r=0,350$, ryc. 35), podobnie w całej badanej grupie obserwuje się korelację słabą ($r=0,394$, ryc. 36) Współczynnik korelacji pomiędzy skalą Trapnell a IL-10 wskazuje na istnienie słabej współzależności pomiędzy tymi zmiennymi (tab. 32, ryc. 37, 38, 39). Dla pozostałych analizowanych interleukin brak współzależności poziomu tych interleukin ze stanem ciężkości chorego wyrażonego w skali Trapnell (tab. 32).

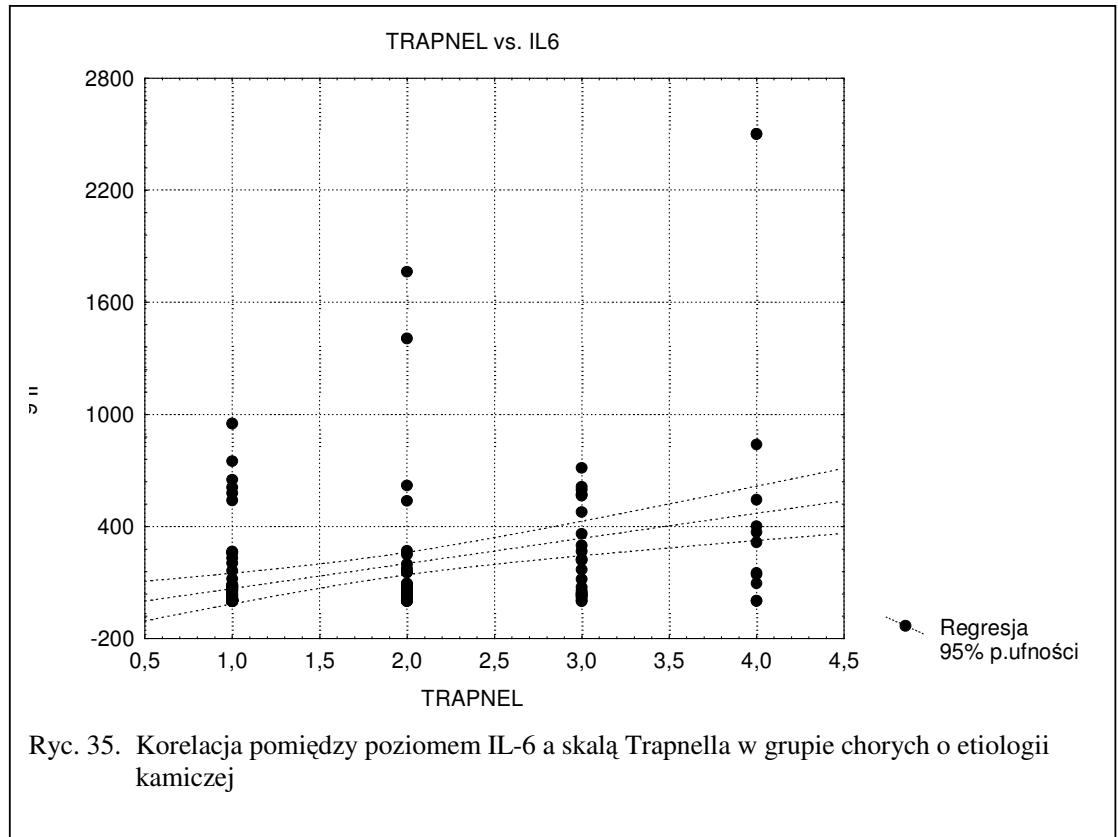
Tab. 32 Korelacja pomiędzy średnim poziomem interleukin a stanem chorego wyrażonego skalą Trapnella

| Etiologia | Współczynnik korelacji r-Spearmana | | | | | |
|------------|------------------------------------|--------|--------------|-------|--------------|--------|
| | IL-1 | IL-2 | IL-6 | IL-8 | IL-10 | IL-12 |
| Alkoholowa | 0,015 | -0,068 | 0,468 | 0,081 | 0,389 | -0,046 |
| Kamicza | 0,000 | 0,109 | 0,350 | 0,096 | 0,248 | -0,185 |
| RAZEM | 0,000 | -0,097 | 0,394 | 0,089 | 0,284 | -0,135 |

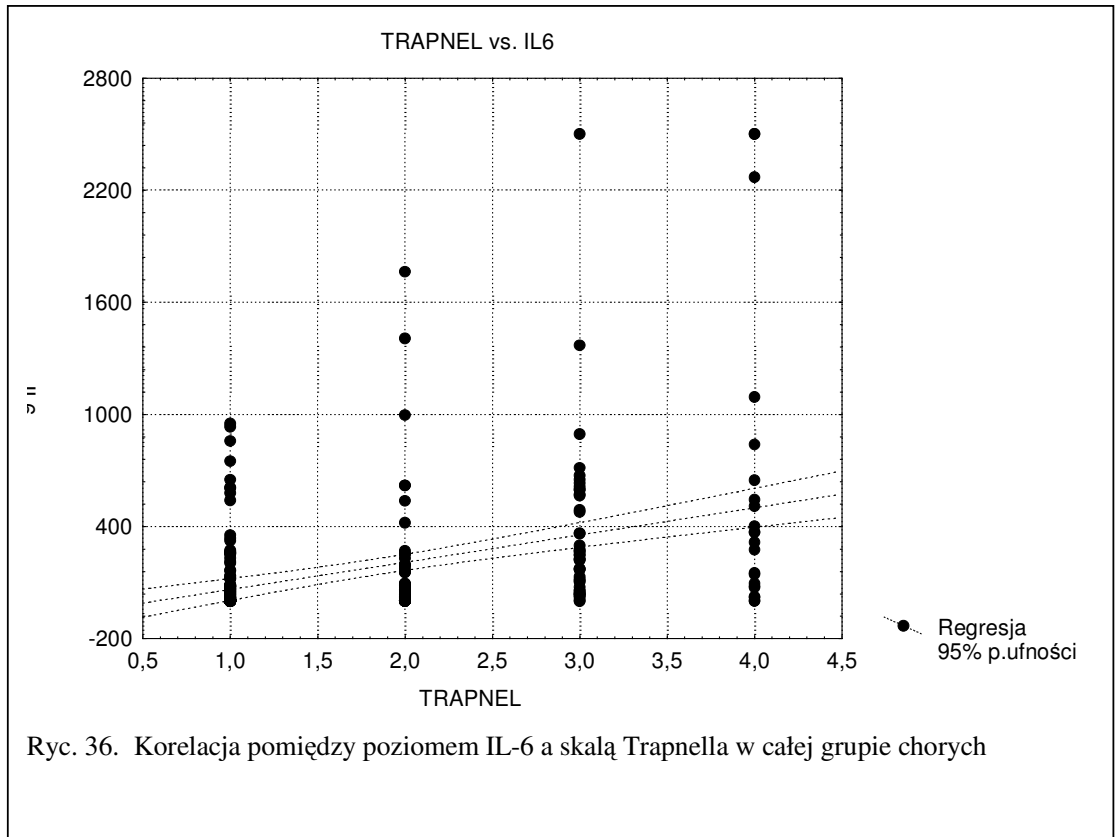
| | |
|---------------|------------------------|
| $r=1$ | korelacja idealna |
| $0,8 <r> 0,9$ | korelacja bardzo silna |
| $0,6 <r> 0,7$ | korelacja silna |
| $0,4 <r> 0,5$ | korelacja wyraźna |
| $0,2 <r> 0,3$ | korelacja słaba |
| $r=0,1$ | korelacja bardzo słaba |
| $r=0$ | brak korelacji |



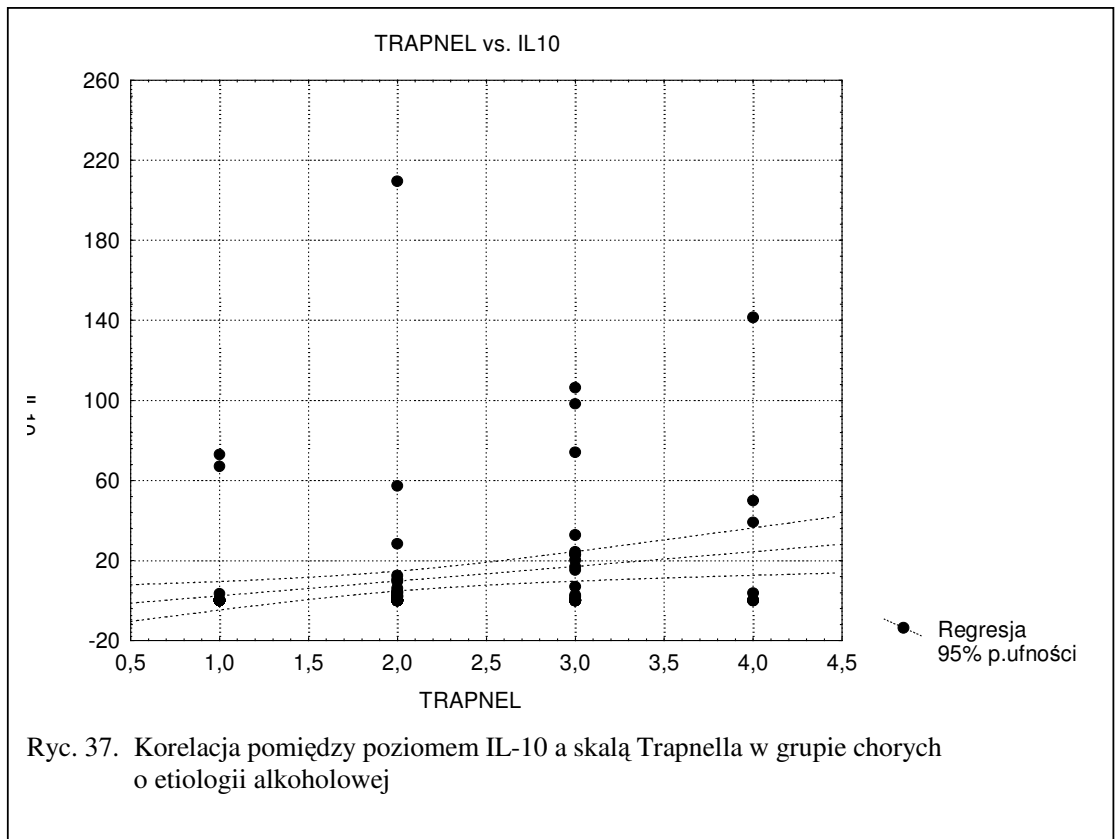
Ryc. 34. Korelacja pomiędzy poziomem IL-6 a skalą Trapnella w grupie chorych o etiologii alkoholowej



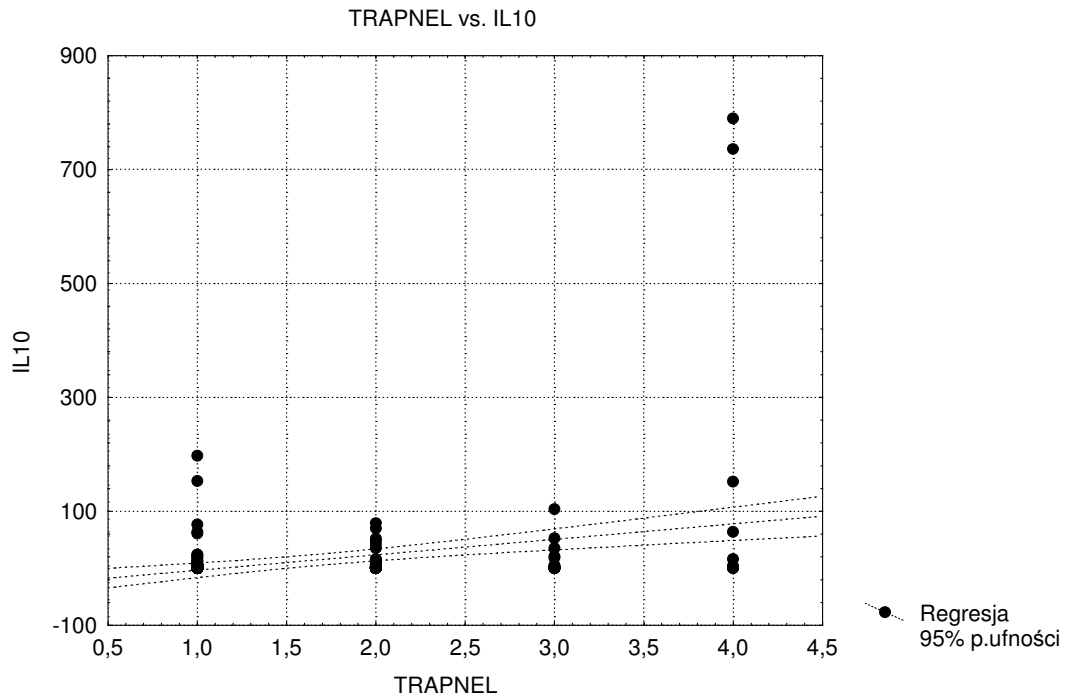
Ryc. 35. Korelacja pomiędzy poziomem IL-6 a skalą Trapnella w grupie chorych o etiologii kamiczej



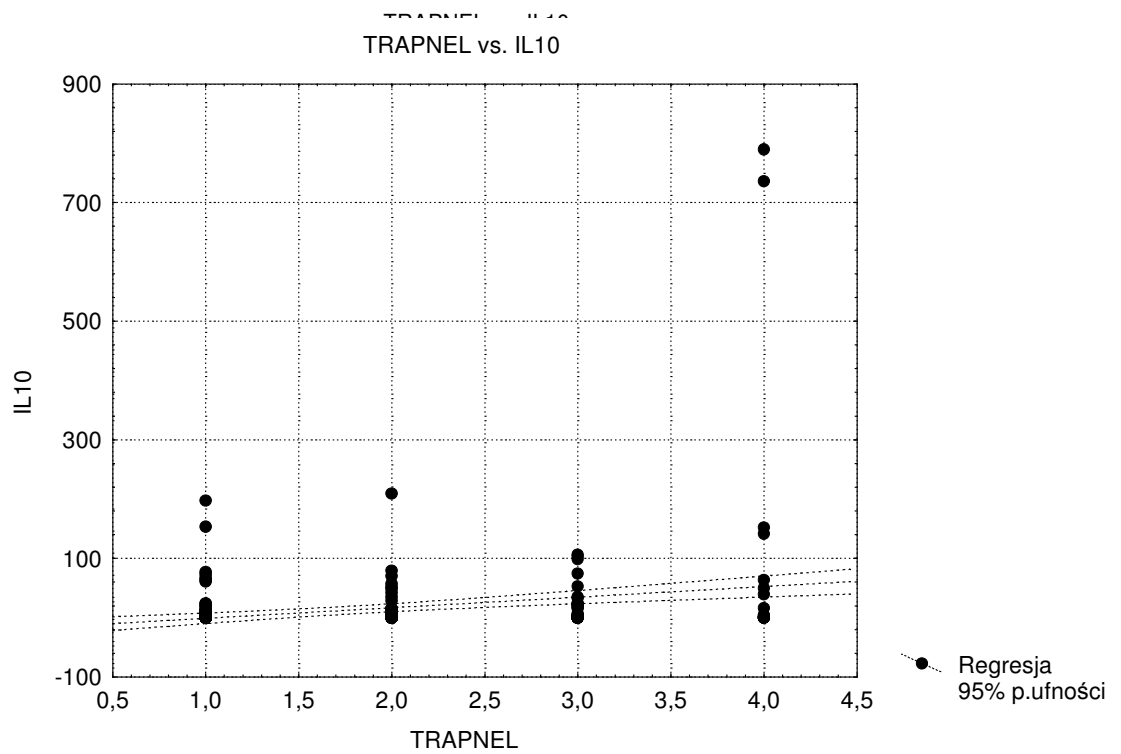
Ryc. 36. Korelacja pomiędzy poziomem IL-6 a skalą Trapnella w całej grupie chorych



Ryc. 37. Korelacja pomiędzy poziomem IL-10 a skalą Trapnella w grupie chorych o etiologii alkoholowej



Ryc. 38. Korelacja pomiędzy poziomem IL-10 a skalą Trapnella w grupie chorych o etiologii kamiczej

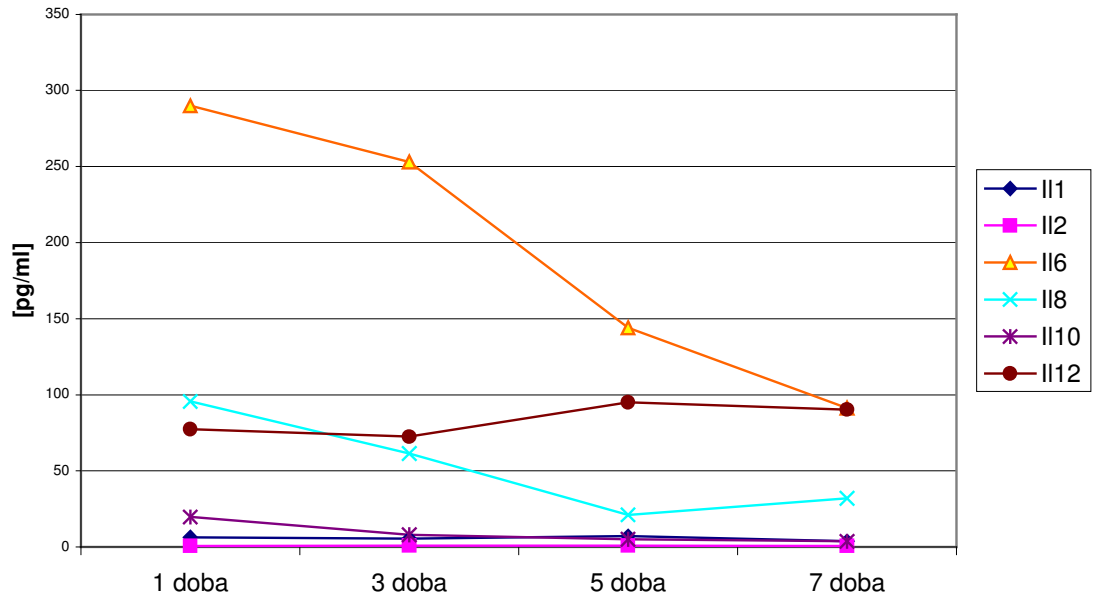


Ryc. 39. Korelacja pomiędzy poziomem IL-10 a skalą Trapnella w całej grupie chorych

IV.4 Podsumowanie wyników

IV.4.1 Średni poziom interleukin w OZT o etiologii alkoholowej

W OZT o etiologii alkoholowej najwyższe średnie stężenie miała interleukina-6. W pierwszej dobie wynosiło ono 290 pg/ml, po czym w kolejnych dobach pomiaru spadało osiągając kolejno w trzeciej, piątej i siódmej dobie wartości odpowiednio: 253 pg/ml, 144 pg/ml i 91,4 pg/ml. Podobne zachowanie obserwowano w przypadku interleukiny-8. Średnia wartość w pierwszej dobie wynosiła 95,7 pg/ml, po czym spadała w kolejnych dobach pomiaru wynosząc 61,5 pg/ml, 21,1 pg/ml, w siódmej dobie stwierdzono niewielki wzrost średniego stężenia do wartości 31,98 pg/ml. Interleukina-12 w pierwszej i trzeciej dobie przyjmowała niższe wartości wynoszące 77,51 pg/ml i 72,56 pg/ml, które wzrosły w piątej i siódmej dobie do 95,01 pg/ml i 90,31 pg/ml. Znacznie niższe średnie wartości przyjmowała interleukina-10, ale i tu w pierwszej dobie stwierdzono najwyższą wartość wynoszącą 19,81 pg/ml, która następnie wykazywała tendencję zniżkową wynosząc w trzeciej, piątej i siódmej dobie odpowiednio 8,11 pg/ml, 5,16 pg/ml i 3,82 pg/ml. W sposób niecharakterystyczny, fluktuacyjny zachowywały się interleukina 1 i interleukina 2 bez tendencji spadkowej lub wzrostowej (tab. 7, 11, 15, 19, 23, 27, ryc.40).

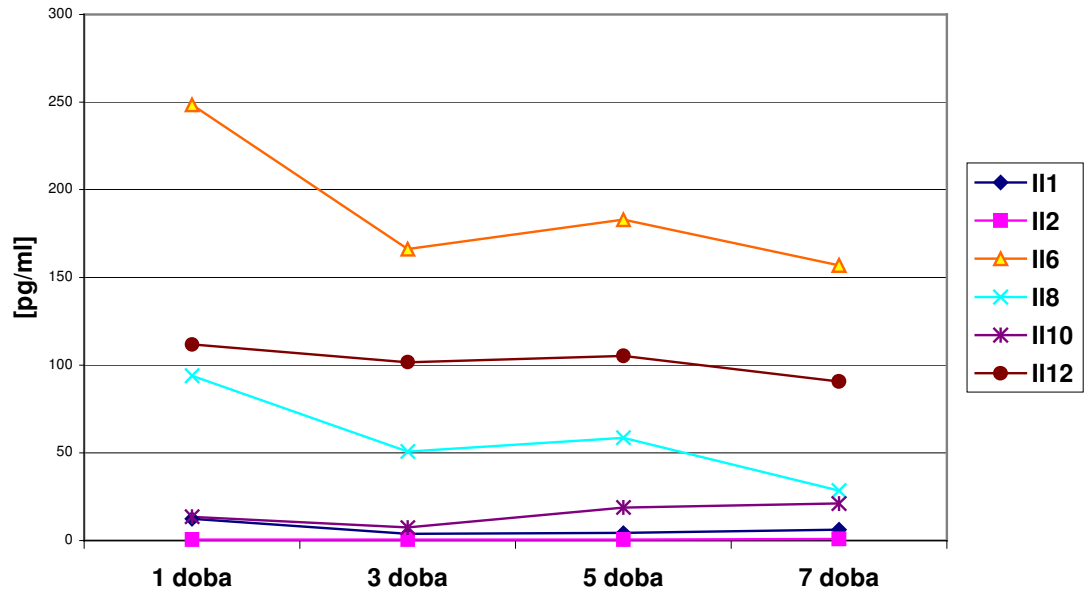


Ryc. 40 Średni poziom interleukin w OZT o etiologii alkoholowej

IV.4.1 Średni poziom interleukin w OZT o etiologii kamiczej

W OZT o etiologii kamiczej zachowanie średniego poziomu interleukin było podobne do zachowania tychże w OZT o etiologii alkoholowej. Interleukina-6 i interleukina-8 najwyższe średnie stężenie wykazywały w pierwszej dobie. Dla interleukiny-6 wartość ta wyniosła 248,4 pg/ml, dla interleukiny-8 93,87 pg/ml, po czym w trzeciej dobie odnotowano spadek średniego stężenia interleukiny-6 do 166,1 pg/ml, a interleukiny-8 do 50,79 pg/ml. W piątej dobie stwierdzono nieznaczny wzrost średnich wartości poziomu tych interleukin wynoszący odpowiednio dla interleukiny-6 182,9 pg/ml a dla interleukiny-8 58,61 pg/ml. W siódmej dobie wartości te były najniższe i wyniosły odpowiednio dla interleukiny-6 156,9 pg/ml, dla interleukiny-8 28,38 pg/ml. W tej grupie chorych interleukina-12 najwyższą wartość przyjęła w pierwszej dobie: 111,8 pg/ml, po czym wykazywała tendencję zniżkową wynosząc odpowiednio w trzeciej, piątej i siódmej dobie 101,74 pg/ml, 105,21 pg/ml i 90,76 pg/ml. Średni poziom interleukiny-10 w pierwszej dobie wyniósł 13,49 pg/ml, spadł w trzeciej dobie do wartości 7,43 pg/ml, po czym znów wzrastał wynosząc w piątej i siódmej dobie odpowiednio 18,84 pg/ml i 21,1 pg/ml. W sposób niecharakterystyczny zachowywały się interleukiny 1 i 2: w trzeciej i piątej dobie stwierdzano spadek średniego stężenia, po czym w siódmej dobie dochodziło do wzrostu średniego stężenia tych interleukin.

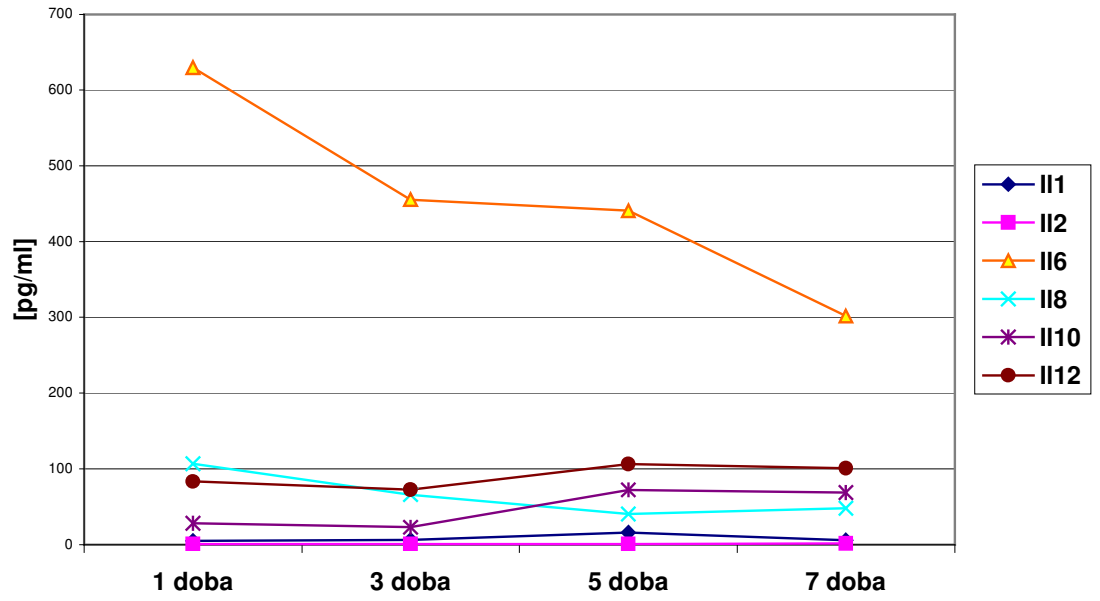
(tab. 7, 11, 15, 19, 23, 27, ryc.41).



Ryc. 41. Średni poziom interleukin w OZT o etiologii kamiczej

IV.4.3 Średni poziom interleukin w postaci martwiczej OZT

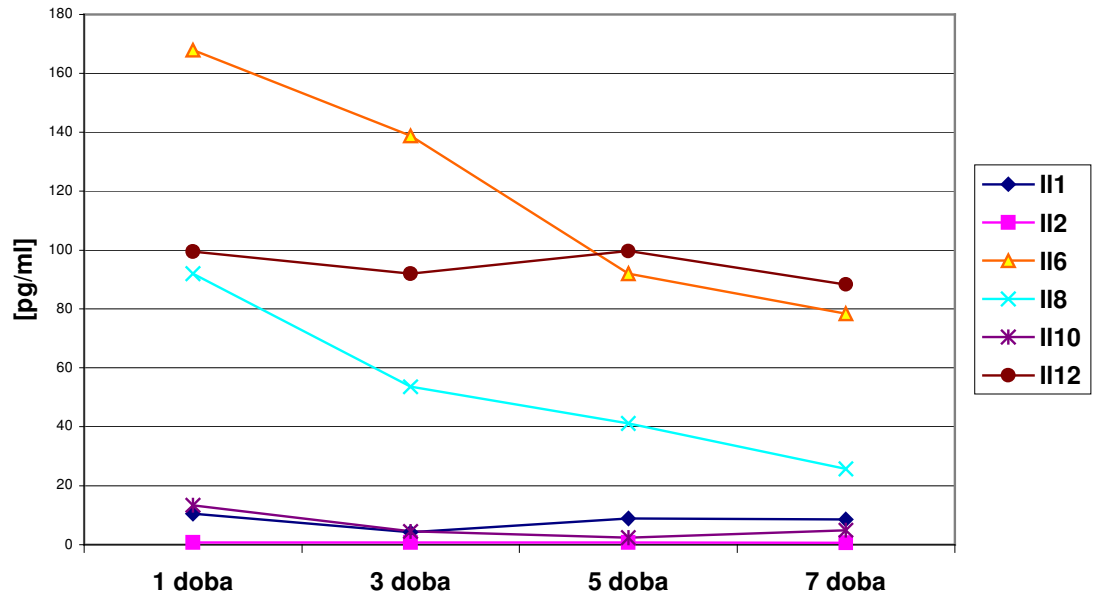
W postaci martwiczej OZT najwyższy średni poziom stwierdzono dla interleukiny-6 w pierwszej dobie hospitalizacji – wyniósł on 629,7 pg/ml, była to najwyższa średnia wartość dla wszystkich badanych grup i dla wszystkich interleukin. W tej grupie podobnie jak w innych grupach poziom interleukiny-6 spadał w kolejnych dobach pomiaru; wynosił odpowiednio w 3, 5 i 7 dobie 455,6 pg/ml, 440,9 pg/ml i 301,9 pg/ml. Średni poziom interleukiny-8 w pierwszej dobie wyniósł 106,67 pg/ml, po czym w kolejnych dobach spadał przyjmując wartości w trzeciej, piątej i siódmej dobie odpowiednio: 66,03 pg/ml, 40,04 pg/ml i 47,97 pg/ml. Dla interleukin 1, 10 i 12 najwyższą wartość stwierdzono w 5 dobie pomiaru, dla IL-1 15,8 pg/ml, dla IL-10 72,16 pg/ml dla IL-12 106,48 pg/ml. Poziom interleukiny-1 stopniowo wzrastał od pierwszej do 5 doby, natomiast siódmej dobie spadł do wartości 6,14 pg/ml. Poziom interleukiny-10 z wartości 28,08 pg/ml w pierwszej dobie spadł do wartości 23,18 pg/ml w trzeciej dobie, w piątej dobie wzrósł do wartości podanej powyżej, po czym znów uległ obniżeniu do 68,8 pg/ml. Poziom interleukiny-12 z wartości 83,29 pg/ml w pierwszej dobie spadł do wartości 72,74 w trzeciej dobie, w piątej dobie wzrósł do wartości 106,48 pg/ml, po czym uległ obniżeniu do 100,9 pg/ml. Poziom interleukiny-2 w pierwszej dobie wyniósł 0,78 pg/ml, w trzeciej dobie spadł do wartości 0,62 pg/ml, w piątej dobie nieznacznie podniósł się do 0,64 pg/ml, po czym w siódmej dobie stwierdzono jego wzrost do 1,69 pg/ml. (tab. 9, 13, 17, 21, 25, 29, ryc. 42).



Ryc. 42 Średni poziom interleukin w postaci martwiczej OZT

IV.4.4 Średni poziom interleukin w postaci obrzękowej OZT

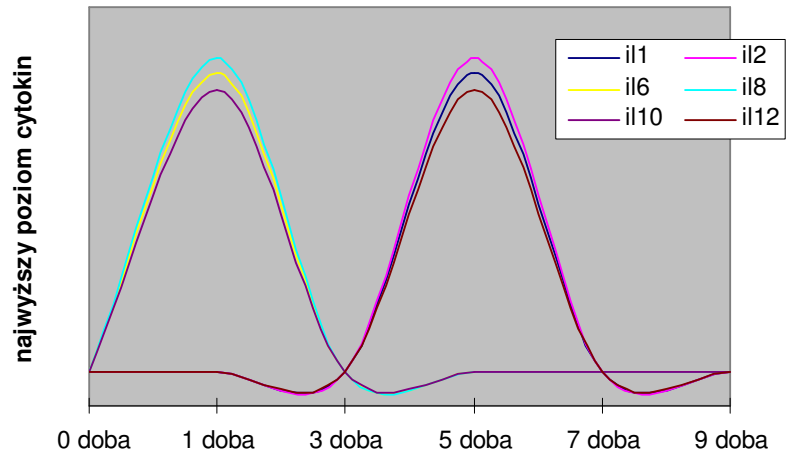
W postaci obrzękowej dla interleukiny-6 i interleukiny-8 najwyższe wartości stwierdzono w pierwszej dobie – wynosiły odpowiednio 167,9 pg/ml i 91,94 pg/ml. W kolejnych dobach pomiaru stwierdzono spadek średniego poziomu tych interleukin. Dla IL-6 wartości te wyniosły odpowiednio w 3, 5 i 7 dobie 138,8 pg/ml, 92,0 pg/ml i 78,4 pg/ml, dla interleukiny-8 wartości te wyniosły odpowiednio w 3, 5 i 7 dobie 53,57 pg/ml, 41,12 pg/ml i 25,76 pg/ml. Tendencję zniżkową stwierdzono dla interleukiny-10 w pierwszych trzech pomiarach – wartości wyniosły odpowiednio 13,35 pg/ml, 4,47 pg/ml i 2,35 pg/ml, po czym w siódmej dobie nastąpił wzrost tej wartości do 4,87 pg/ml. Dla interleukiny-1 po przejściowym spadku – z 10,5 pg/ml w pierwszej dobie do 4,2 pg/ml w trzeciej dobie stwierdzono wzrost do 8,9 pg/ml i 8,6 pg/ml w piątej i siódmej dobie. Średni poziom interleukiny-2 w pierwszej dobie wyniósł 0,68 pg/ml po czym nastąpił jego wzrost do 0,75 pg/ml i 0,70 pg/ml w trzeciej i piątej dobie, w siódmej dobie nastąpił nieznaczny spadek średniego poziomu tej interleukiny. Interleukina-12 wykazywała tendencję zniżkowo-zwyżkową: w pierwszej dobie średni poziom tej interleukiny wyniósł 99,4 pg/ml, w trzeciej dobie spadł do wartości 91,99 pg/ml, w piątej dobie nastąpił wzrost średniego poziomu do 99,6 pg/ml po czym spadł do 88,35 pg/ml w siódmej dobie (tab. 9, 13, 17, 21, 25, 29, ryc. 43).



Ryc. 43 Średni poziom interleukin w postaci obrzękowej OZT

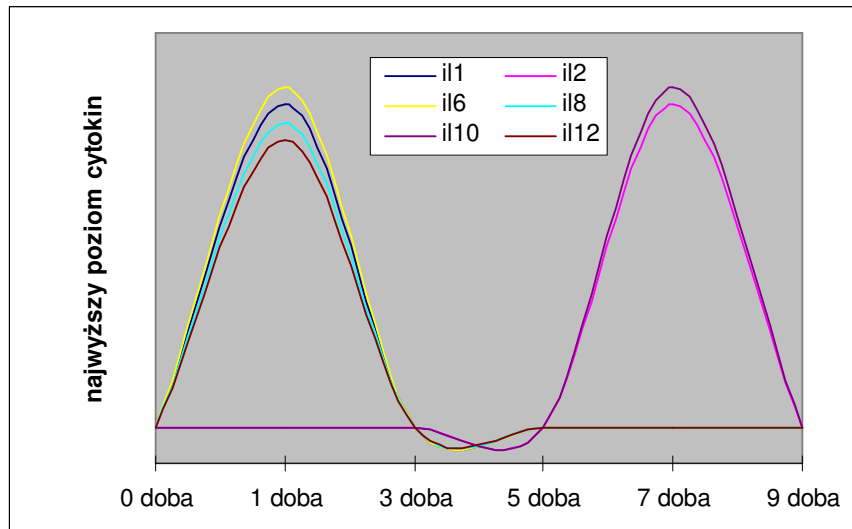
IV.4.5 Porównanie odpowiedzi cytokinalnej w OZT o różnej etiologii i różnym stopniu ciężkości

Cuthbertson badając odpowiedź organizmu na uraz podzielił ją na dwie fazy; fazę **ebb** odpływu energii i zmniejszonej aktywności metabolicznej organizmu, oraz fazę **flow** nasilenia przemian metabolicznych i odbudowy szkód doznanych przez organizm wskutek urazu czy też procesu zapalnego (114). Logicznym wydaje się, z zachowaniem odpowiednich proporcji, że odpowiedź cytokinalna przebiega również w podobny sposób (123, 132). Jeżeli na schemacie zaznaczymy jedynie najwyższe średnie poziomy, jakie przyjmuje dana cytokina w okresie przeprowadzonego badania, to na schemacie uzyskamy obraz podobny do fazowej odpowiedzi metabolicznej organizmu. Zarówno w alkoholowym jak i kamiczym OZT maksima stężeń cytokin występują w dwóch punktach – w alkoholowym OZT odpowiadającym pierwszej i piątej dobie. W pierwszej dobie maksimum przyjmuje interleukina-6, interleukina-8 i interleukina-10, a w piątej dobie: interleukina-1, interleukina-2 i interleukina-12. (ryc. 44)



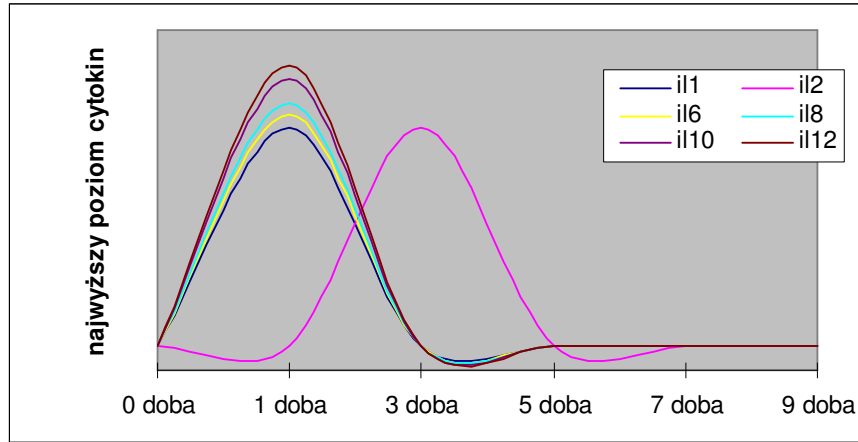
Ryc. 44 Schemat przedstawiający najwyższe wartości interleukin w przebiegu OZT o etiologii alkoholowej

Dla kamiczego OZT najwyższe wartości występują w pierwszej i siódmej dobie. W pierwszej dobie maksimum przyjmuje interleukina-1, interleukina-6, interleukina-8 i interleukina-12 natomiast w siódmej dobie maksimum przyjmuje interleukina-2 i interleukina 10 (ryc. 45)



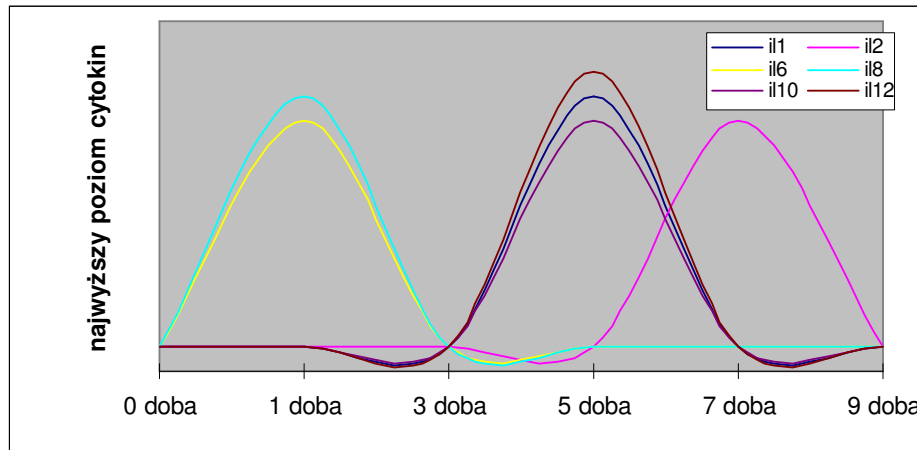
Ryc. 45 Schemat przedstawiający najwyższe wartości interleukin w przebiegu OZT o etiologii kamiczej

W postaci obrzękowej odpowiedź cytokinalna jest najbardziej uporządkowana w pierwszej dobie maksimum osiągają prawie wszystkie (z wyjątkiem interleukiny-2) cytokiny a więc: interleukina-1, interleukina-6, interleukina-8, interleukina-10 i interleukina-12. Jedynie dla interleukiny-2 maksimum jest nieco przesunięte: osiąga ona najwyższy poziom w 3 dobie. (ryc. 46)



Ryc. 46 Schemat przedstawiający najwyższe wartości interleukin w przebiegu obrzękowego OZT

W martwiczej postaci OZT na schemacie przedstawiającym maksima poszczególnych cytokin uwidacznia się najbardziej zróżnicowaną (być może nieuporządkowaną) odpowiedź cytokin. Istnieją tu trzy takie punkty. Dla interleukiny 6 i 8 jest to pierwsza doba, dla interleukiny 1, 10 i 12 jest to piąta doba, natomiast dla interleukiny-2 najwyższa wartość przypada w 7 dobie. Powtarzającym się tytułem w publikacjach jest określenie: „cytokine storm in acute pancreatitis” (101, 166) wydaje się, że odpowiada to najbardziej zachowaniu się tych cząsteczek w martwiczym OZT co przedstawione jest na rycinie 47.



Ryc. 47 Schemat przedstawiający najwyższe wartości interleukin w przebiegu martwiczego OZT

Analizując powyższe schematy bardzo wyraźnie widoczne jest zjawisko zachowania się interleukiny 6 i 8; niezależnie od etiologii choroby czy postaci, „punctum maxiumum” przypada w pierwszej dobie, podobnie zachowanie się tych interleukin, a zwłaszcza interleukiny-6 przedstawia większość publikacji. Potwierdza to doniesienia o przydatności oznaczania interleukiny-6 jako wczesnego czynnika prognostycznego. W świetle badań przeprowadzonych w badanej grupie chorych zachowanie się interleukiny-8 jest mniej przejrzyste. Wprawdzie średnie stężenie tej cytokiny jest w pierwszej dobie wyższe w martwicznym OZT, w porównaniu do postaci obrzękowej to jednak nie stwierdzono znamienności statystycznej, natomiast znamienność ta pojawia się w trzeciej, piątej i siódmej dobie pomiaru, co może świadczyć o tym że nie jest ona wczesnym czynnikiem prognostycznym, ale w dalszym przebiegu choroby jest użyteczna jako marker martwicy. Odwrotnie do powyższych cytokin zachowuje się we wszystkich tych grupach interleukina-2 a więc może to świadczyć o jej opóźnionej czy też wtórnej aktywacji, potwierdza to zresztą obserwację, iż jest ona produkowana przez aktywne

limfocyty T (36, 176). Interleukiny 1, 10 i 12 zachowują się w sposób mało charakterystyczny dla różnych grup przyjmując „puncta maxima” w różnych dobach.

V. DYSKUSJA

Ostre zapalenie trzustki jako schorzenie o różnej etiologii i bardzo różnym przebiegu niejednokrotnie prowadzącym do zejścia śmiertelnego ciągle stanowi przedmiot wielu badań doświadczalnych i klinicznych na całym świecie. Pomimo olbrzymiego postępu martwicza postać tej choroby ciągle obarczona jest wysoką śmiertelnością (8, 40, 104, 193). Ta wysoka śmiertelność w krańcowo ciężkim przebiegu OZT wynika z tego, że rozległym zmianom miejscowym towarzyszy zapalna odpowiedź wielu ważnych dla życia narządów. Pojawiająca się wskutek tego niewydolność wielonarządowa mimo najdoskonalszych metod monitorowania i leczenia w większości przypadków prowadzi do niepomyślnego zakończenia choroby (104). Czynnikiem determinującym stopień ciężkości OZT jest przesunięcie równowagi między apoptozą a nekrozą na korzyść tej ostatniej (18). Poddane strawieniu tkanki organizmu nie są rozpoznawane przez komórki układu immunologicznego jako „własne”, Są dla komórek APC (antigen presenting cells) a więc dla makrofagów materiałem obcym antygenowo, który należy zniszczyć i wyeliminować z organizmu. Następuje prezentacja antygenów przez komórki APC limfocytom T, które z kolei dla uruchomienia procesu zapalnego miejscowego, a w dalszej konsekwencji ogólnego uruchamiają sieć cytokin. Cytokiny z kolei powodują rekrutację leukocytów wielojądrzastych, monocytów, granulocytów kwasochłonnych oraz limfocytów B, T i NK do miejsca gdzie nastąpiła inicjacja procesu zapalnego celem eliminacji tkanek martwiczych z organizmu (120). Proces zapalny potęgowany jest przez uruchomienie mechanizmu dopełniacza, uwolnienie wolnych rodników tlenowych, opsonizację oraz aktywację mediatorów zabijania wewnątrzkomórkowego (44, 124, 126, 153, 158). Prowadzone w wielu wiodących ośrodkach badania jedynie fragmentarycznie wyjaśniły poszczególne etapy przebiegu ostrego zapalenia trzustki (23, 154). Jednym

z tych elementów było określenie działania poszczególnych cytokin ale bez uwzględnienia ich specyficznej roli w ostrym zapaleniu trzustki. Przyjmując jednak, że cytokiny to te czynniki, które prawdopodobnie odgrywają kluczową rolę w kaskadowym rozwoju schorzenia oraz, że nie ustalono do tej pory specyfiki działania w różnych etiologicznie postaciach choroby podjęto badania, których zadaniem było określenie zachowania się poszczególnych cytokin w dwóch różniących się etiologią postaciach choroby, tzn. kamiczym i alkoholowym, oraz która z nich w najwyższym stopniu koreluje z etiologią i ciężkością schorzenia, i ustalenie czy zmiany w ich zachowaniu mogą stanowić kryterium w przewidywaniu przebiegu choroby. W tym celu ustalono jednoznaczne kryteria dla rozpoznawania schorzenia, oceny stopnia jego zaawansowania oraz leczenia. W tak określonych grupach chorych przeprowadzono badania poziomu cytokin w tych samych warunkach dla wszystkich chorych. W dostępnym piśmiennictwie mało jest podobnych badań. Dotychczasowe doniesienia koncentrują się głównie na ocenie zachowania się interleukin z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby, natomiast brak jest badań oceniających poziom cytokin w ozt z uwzględnieniem etiologii. Poddana analizie grupa chorych to 103 osoby, w tym 57 osób z OZT o etiologii kamiczej i 46 osób z OZT o etiologii alkoholowej. Wszystkich chorych poddano tym samym procedurom tak rozpoznawania schorzenia jak i leczenia. Poziom wybranych interleukin badano w 1, 3, 5 i 7 dobie hospitalizacji.

Interleukina-1 wraz z TNF- α inicjuje kaskadę cytokinalną w odpowiedzi na bodziec zapalny. (74). Na poziomie komórkowym stymuluje limfocyty Th do produkcji interleukiny-2, stymuluje proliferację limfocytów i wytwarzanie przeciwciał, indukuje degranulację granulocytów obojętnochłonnych, zasadochłonnych i kwasochłonnych. Interleukina ta zwiększa metabolizm kwasu arachidonowego do prostaglandyn w

komórkach zapalnych oraz powoduje uwalnianie beta endorfiny z przysadki. Ponadto powoduje uwalnianie hormonów: ACTH, GH, LH, TSH i CRF (38). Na poziomie tkankowym (czy narządowym) wzmacnia przepuszczalność śródbłonka oraz zwiększa jego aktywność prokoagulacyjną, wpływa na dyshomeostazę węglowodanową, przez uwolnienie PGE2 na poziomie podwzgórza prowadzi do gorączki i zmniejszenia uczucia głodu (36). Interleukina-1 przez wzrost stężenia PAF, prostaglandyn i NO może wywołać u chorego spadek ciśnienia tętniczego krwi i wstrząs. W wątrobie zwiększa syntezę fibrynogenu, komponentów dopełniacza i czynników krzepnięcia; natomiast zmniejsza: syntezę albumin (korelacja między zmniejszającym się stężeniem albumin a stopniem ciężkości OZT), transferyny, lipazy lipoproteinowej i cytochromów. W nerkach powoduje zwiększenie wydzielania sodu. Interleukina-1 jest interleukiną produkowaną doraźnie, o krótkim, sześciominutowym półokresie trwania, stąd ocena jej zachowania w OZT, zwłaszcza w badaniach klinicznych jest bardzo trudna. Wg niektórych autorów jest ona nieoznaczalna nawet w martwiczych postaciach OZT, gdzie inni podają jej znamienny wzrost zwłaszcza w pierwszej dobie (60, 61, 74, 200). Chen badając OZT rozwijające się po EWCP, a więc znając dokładnie moment inicjacji procesu zapalnego, stwierdził pojawienie się jej w czwartej godzinie po EWCP, a maksimum w 24 godzinie procesu chorobowego. Według tego autora stężenie IL-1 w postaci obrzękowej OZT jest niższe od stężenia w postaci martwiczej, ale ta różnica jest nieznamienna, przy czym w postaci obrzękowej poziom tej interleukiny w kolejnych dniach spada natomiast w postaci martwiczej po początkowym spadku dochodzi do ponownego wzrostu (33). Z kolei Dinarello stwierdził najwyższy poziom IL-1 w postaci martwiczej u chorych, u których następnie rozwinęła się niewydolność wielonarządowa (MOF) i na tej podstawie wysunął wniosek, że interleukina ta może być czynnikiem

predylekcyjnym ciężkości OZT (49). W omawianej grupie chorych z ostrym zapaleniem trzustki o etiologii kamiczej, najwyższy poziom IL-1 stwierdzono w pierwszej dobie. Wyniósł on 12,4 pg/ml. W trzeciej dobie, a więc po wykonaniu EWCP i papillotomii stwierdzono znaczny spadek stężenia tej interleukiny – średni poziom wyniósł 3,71 pg/ml, różnica ta była znamienna statystycznie. W piątej i siódmej dobie stwierdzono postępujący wzrost poziomu tej interleukiny. W OZT o etiologii alkoholowej w pierwszej dobie poziom IL-1 był nieco niższy od poziomu w kamiczym OZT – wyniósł on 6,38 pg/ml, po czym nastąpił jej nieznaczny spadek do 5,52 pg/ml. W piątej dobie stwierdzono wzrost IL-1 do 7,24 pg/ml a w 7 dobie wartość ta była najniższa i wynosiła 3,84 pg/ml. Pomimo obserwowanych wahań poziomu tej interleukiny nie było różnic istotnych statystycznie w poszczególnych dobach badania. W alkoholowym OZT charakterystyczny wzrost stężenia IL-1 w 5 dobie można tłumaczyć tym, że część chorych pomiędzy pierwszą a piątą dobą została poddana zabiegowi operacyjnemu, który obok działania leczniczego powodował dodatkowo szkody tkankowe. Również względny spadek stężenia IL-1 w kamiczym OZT był większy niż w alkoholowym OZT co można tłumaczyć korzystnym działaniem procedur leczniczych podejmowanych w tej postaci OZT. Analizując zachowanie się interleukiny-1 w postaciach OZT o różnym stopniu ciężkości schorzenia stwierdzono, że w postaci obrzękowej najwyższy poziom tej interleukiny wystąpił w pierwszej dobie, w trzeciej dobie odnotowano spadek średniego stężenia, w piątej dobie doszło do ponownego wzrostu, utrzymującego się również w siódmej dobie. Z kolei w postaci martwiczej, najniższy poziom IL-1 stwierdzono w pierwszej dobie, poziom ten wyraźnie wzrósł w 5 dobie. Natomiast badania innych autorów wykazały, że w martwiczym OZT poziom IL-1 jest najwyższy w pierwszej dobie hospitalizacji, a w pracach doświadczalnych w pierwszych 12 godzinach od

indukcji choroby; nie brak publikacji potwierdzających podnoszenie się poziomu IL-1 w późniejszych dobach u chorych z martwiczym OZT (33, 49, 74, 111). Uzyskane wśród naszych chorych wyniki najprawdopodobniej są wynikiem wstępnego paraliżu immunologicznego prowadzącego następnie do niepohamowanego uogólnienia procesu zapalnego, który następowo w drugim rzucie aktywuje uwalnianie IL-1 co nakręca mechanizm „błędnego koła” i w konsekwencji prowadzi do rozwoju niewydolności wielonarządowej. Obserwacja ta jest zbliżona do badań Hiroy, który stwierdził znamienne wyższy poziom IL-1 zarówno przy przyjęciu jak i w kolejnych dobach dla tych postaci martwiczego OZT, u których rozwinął się MOF (74). Fink badając przebieg OZT u zwierząt laboratoryjnych zaobserwował spadek poziomu IL-1 β w postaci łagodnej OZT już w czwartej godzinie od wywołania choroby, natomiast poziom tej interleukiny w postaci ciężkiej narastał stopniowo od momentu inicjacji. Badanie zakończono w 72 godzinie eksperymentu (57).

Interleukina-2 produkowana przez limfocyty TCD4+ po ich uprzedniej aktywacji, charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania wynoszącym około 10 minut, jednakże na podstawie uzyskanych w naszej grupie chorych wyników można wysnuć wniosek, że wydzielana jest ona konstytutywnie. Dla wszystkich badanych grup utrzymuje ona w kolejnych dniach porównywalny poziom, poza nielicznymi wyjątkami, i nie ma znaczących różnic w stężeniu dla poszczególnych badanych chorych (bardzo niska wartość odchylenia standartowego). Interleukina ta jest najważniejszym czynnikiem wzrostowym dla limfocytów T, nie działa na postaci spoczynkowe limfocytów T. Wpływa na proliferację wszystkich subpopulacji limfocytów, wraz z IL-4 stymuluje proliferację limfocytów i produkcję immunoglobulin (176). Wzmaga działalność układu siateczkowo-śródbłonkowego, dzięki czemu sprzyja utrzymaniu ciągłości bariery

jelitowej. W podwyższonych stężeniach wywołuje szereg niekorzystnych objawów klinicznych, obserwowanych u chorych z niewydolnością wielonarządową leczonych w Oddziałach Intensywnej Opieki takich jak: zespół przesączania kapilarnego (kapilary leak syndrome) – chory z obrzękami obwodowymi zwłaszcza w zakresie kończyn, dusznością, oligurią, zespół grypowy (flu-like symptoms) – występuje gorączka, bóle mięśniowe, uczucie zmęczenia, może dojść do uszkodzenia mięśnia sercowego i ostrej niewydolności nerek, ponadto może wystąpić skaza krwotoczna i krwawienie z przewodu pokarmowego (176). W obrazie krwi występuje niedokrwistość, leukopenia, limfopenia i małopłytkowość. Innymi objawami nadprodukcji tej interleukiny są zaburzenia widzenia oraz objawy paranoidalne i halucynacje (176).

W dotychczasowym piśmiennictwie bardzo mało jest publikacji poświęconych zachowaniu się tej interleukiny w ostrym zapaleniu trzustki. Wg. Wereszczyńskiej we wczesnym okresie ciężkiej postaci OZT dochodzi do znamiennego obniżenia IL-2, co świadczy o zaburzeniach odpowiedzi immunologicznej i może być użytecznym wskaźnikiem co do ciężkości przebiegu (188). Wg Normana obserwacja zachowania się tej interleukiny pomiędzy 12 godziną od inicjacji choroby a 3 dobą stwarza możliwość jej zastosowania w tzw. okienku terapeutycznym, zanim wystąpią objawy związane z jej niedoborem lub nadprodukcją (121, 122). W omawianej grupie chorych bardzo charakterystyczne jest to, że u wszystkich badanych stwierdzono mierzalny (detectable) poziom tej interleukiny z niewielkimi różnicami w poziomie (niska wartość odchylenia standardowego) co wskazuje na konstytutywne jej wydzielanie. W kamiczym OZT poziom IL-2 w pierwszej, trzeciej i piątej dobie był relatywnie niski, dopiero w siódmej dobie nastąpił wzrost jej średniego poziomu, natomiast w OZT o etiologii alkoholowej poziom tej interleukiny w kolejnych dobach pomiaru był zbliżony. Pomiędzy obu

grupami chorych różnice stężeń tej interleukiny były znamienne statystycznie. W postaci obrzękowej OZT najwyższy poziom tej interleukiny stwierdzono w pierwszej dobie pomiaru, co koresponduje z obserwacją Wereszczyńskiej wg której niedobór tej interleukiny w początkowej fazie schorzenia prowadzi do fatalnych następstw w dalszym przebiegu (188). Podobne zachowanie tej interleukiny stwierdził Okabe w ciężkim OZT indukowanym u zwierząt doświadczalnych ceruleiną i LPS (127). Bardzo ciekawą obserwacją jest stwierdzenie wyraźnego maksimum poziomu tej interleukiny w siódmej dobie w martwiczej postaci OZT co koreluje z opisywanymi powyżej objawami klinicznymi takimi jak: zespół przesączania kapilarnego, niewydolność nerek, niewydolność mięśnia sercowego, gorączka, skaza krwotoczna oraz zmianami w obrazie krwi obwodowej. Charakterystycznym objawem u chorych z martwiczą postacią OZT jest pojawienie się objawów psychicznych takich jak urojenia, halucynacje, za które być może odpowiedzialna jest interleukina-2 (176).

Interleukina-6 jest jednym z kluczowych czynników biorących udział w regulacji procesu zapalnego. Interesującym jest, że jej aktywność w procesie zapalnym zaobserwował już Biernacki opisując podwyższoną wartość sedymentacji krwinek w chorobach zapalnych, za co odpowiedzialne są białka ostrej fazy, których syntezę stymuluje właśnie interleukina-6. Na długo zanim odkryto budowę chemiczną znane były jej właściwości np. Hamburger w 1945 roku opisywał nieznaną czynnik z płynu wysiękowego, który indukował przemianę fibrynogenu w fibrynę (140). W latach sześćdziesiątych ubiegłego stulecia do wywołania odczynu zapalnego w organizmach zwierząt doświadczalnych używano mieszaniny cytokin zawierającą m.in. interleukinę-6 (leukocyte endogenous mediator). Powodował on po podaniu dożylnym gorączkę i wzrost stężenia białek ostrej fazy. Dopiero w latach osiemdziesiątych czynnik ten

zidentyfikowano i opisano właściwości chemiczne i biologiczne jako interleukinę-6 (36, 38, 140). Interleukina ta produkowana jest przez wiele komórek organizmu, również szeroki jest jej zakres oddziaływania na komórki. Łamie ona także podstawowy podział interleukin na pro- i przeciwzapalne, ponieważ jej własności modulujące odpowiedź immunologiczną mają cechy zarówno pro- jak i przeciwzapalne (42, 185, 195). Na poziomie molekularnym hamuje syntezę TNF i interleukiny-1, aktywuje syntezę białek ostrej fazy w wątrobie, aktywuje limfocyty T oraz B nasilając w ten sposób odpowiedź humoralną organizmu na zakażenie (4). Kliniką manifestacją jej podwyższonego poziomu jest gorączka, migotanie przedsionków i toksyczne uszkodzenie wątroby. Ponadto indukuje syntezę CRF w podwzgórzu oraz ogranicza rozmiary martwicy tkanek. Jest uznanym markerem systemowej aktywacji cytokin prozapalnych, a wzrost jej stężenia pozytywnie koreluje ze skalą APACHE II (22, 191). Jej właściwości biologiczne – stosunkowo długi półokres trwania, oraz hiperprodukcja i uwalnianie do krążenia systemowego proporcjonalne do stopnia ciężkości stanu zapalnego potwierdzone szeregiem badań doświadczalnych i klinicznych pozwoliły na wykorzystanie jej jako wczesny czynnik predylekcyjny i rokowniczy w martwiczym OZT (14, 95, 97). W badaniach Imrie’go stwierdzono najwyższy jej poziom pomiędzy 24 a 36 godziną od wystąpienia objawów zapalenia, a więc nieco później niż IL-1, natomiast Messman stwierdzał wzrost poziomu tej interleukiny od 12 do 48 godziny, po czym następował gwałtowny spadek jej poziomu (111). Wg Hiroty interleukina ta pozwala przewidywać wystąpienie niewydolności wielonarządowej u chorych z martwiczym OZT (74). Podobnie Riche stwierdził, że poziom tej interleukiny w 1, 2 i 3 dobie jest wyższy u chorych z zainfekowaną martwicą (141). Z kolei Viedma stwierdził najwyższy poziom tej interleukiny w martwiczym OZT w pierwszej dobie, ale u chorych martwiczym OZT i

sepsą w 3 dobie, natomiast u chorych z postacią obrzękową poziom jej często był niewykrywalny (185). Stoelben w badaniach klinicznych stwierdzał najwyższy poziom interleukiny-6 w pierwszej dobie hospitalizacji, który następnie ulegał obniżeniu, nie stwierdził korelacji pomiędzy poziomem tej cytokiny a śmiertelnością (165). Podobnie jak w badaniach cytowanych autorów, wśród naszych chorych potwierdził się podwyższony poziom interleukiny-6 w pierwszej dobie zarówno w alkoholowym jak i w kamiczym OZT. W alkoholowym OZT spadek średniego stężenia tej interleukiny w 3 i 5 dobie był stosunkowo niewielki, i dopiero w 7 dobie nastąpił wyraźny jej spadek. Natomiast w OZT o etiologii kamiczej wyraźny spadek stężenia tej interleukiny zaobserwowano już w 3 dobie, po czym w 5 dobie następował nieznaczny wzrost, który spadał w 7 dobie. Za takie zachowanie tej interleukiny, być może odpowiedzialny był schemat leczenia – po wykonanej papillotomii, odbarczeniu dróg żółciowych dochodzi do zmniejszenia odczynu zapalnego, co ma swoje odzwierciedlenie w poziomie interleukiny-6, natomiast pomiar w 5 dobie wykonywany był po cholecystectomii laparoskopowej, która pomimo minimalnej inwazyjności jest zabiegiem operacyjnym a więc przez uraz prowadzi do ponownego, nieznacznego podwyższenia poziomu tej interleukiny, która w konsekwencji całego postępowania leczniczego spada do najniższej wartości w 7 dobie (79, 163). W martwiczym OZT najwyższy poziom interleukiny-6 stwierdzono w pierwszej dobie. Wyniósł on 629,7 pg/ml, po czym w kolejnych dobach spadał aż do wartości 301,9 pg/ml w siódmej dobie. W obrzękowej postaci OZT stężenie interleukiny-6 było najwyższe w pierwszej dobie, ale znamienne niższe niż w postaci martwiczej – wyniosło ono 167,9 pg/ml, po czym spadało w kolejnych dobach do wartości 78,4 pg/ml w siódmej dobie. Pomędzy obu tymi grupami stwierdzono różnicę istotną statystycznie w pierwszej, trzeciej i piątej dobie. Nie stwierdzono różnicy

statystycznie istotnej w siódmej dobie. Badania te są zgodne z wcześniejszymi spostrzeżeniami, że interleukina ta jest markerem stopnia ciężkości OZT i z dużą czułością i trafnością oddziela postać obrzękową od martwiczej. Ponadto stwierdzając największą różnicę średnich stężeń w pierwszej dobie potwierdzono jej przydatność jako wczesnego markera stopnia ciężkości.

Interleukina-8 posiada odmienne właściwości chemiczne i biologiczne od opisanych wcześniej cytokin. Zaliczana jest ona do grupy cytokin o niskim ciężarze cząsteczkowym (ok. 18 kDa), ze względu na swe właściwości biologiczne nazywanych chemokinami lub interkrynami. Wydzielana jest do fazy płynnej, jednakże wiąże się z proteoglikanami powierzchni endothelium, przewagę ma więc jej oddziaływanie miejscowe. Najważniejszą komórką docelową jest dla interleukiny-8 granulocyt obojętnochłonny. Pobudza chemotaksję granulocytów obojętnochłonnych w kierunku miejsca zmienionego zapalnie, wzmacnia jego działanie cytotoksyczne, powoduje degranulację ziarnistości i adhezję granulocytów obojętnochłonnych do nieaktywowanych komórek śródbłonka i macierzy podśródbłonkowej (160). Wywołując leukostazę płucną prowadzi do ostrego uszkodzenia płuc [ALI] i zespołu niewydolności oddechowej [ARDS] (131). Pojawienie się jej w krwi obwodowej prowadzi do gromadzenia neutrofilów nie tylko w tkance płucnej, ale i w wątrobie i śledzionie (194). Z ciekawych właściwości biologicznych tej interleukiny należy wymienić to, że znosi objawy toksyczne interleukiny-2 takie jak obrzęk, dysfunkcję wątroby i leukopenie, oraz wiąże się silnie z heparyną (98). W badaniach doświadczalnych i klinicznych wielu autorów wiąże wzrost stężenia tej cytokiny ze zwiększeniem stopnia ciężkości schorzenia (194). Hirota stwierdził wyraźną różnicę pomiędzy maksymalnym stężeniem IL-8 u chorych z MOF (522 pg/ml) w porównaniu do chorych, u których MOF się nie rozwinął (43,2 pg/ml), przy czym

stężenie tej interleukiny przy przyjęciu w obu grupach było porównywalne [43,7 pg/ml vs. 40,6 pg/ml] (74). Chen w OZT spowodowanym badaniem EWCP maksymalny wzrost tej interleukiny stwierdził od 4 do 24 godziny po indukcji, natomiast Słotwiński oceniając zachowanie się interleukiny-8 u chorych z martwiczą postacią OZT zaobserwował najwyższy jej poziom w 7 dobie od wystąpienia objawów choroby (33, 159, 160). Spostrzeżenie to zbieżne jest z badaniami Messmana, który stwierdził wzrost jej poziomu w pierwszych 12 godzinach schorzenia, ale zaobserwował następowy spadek i ponowny wzrost jej stężenia w kolejnych dobach badania (111). Schomerlich wykazał, że poziom tej interleukiny w postaci martwiczej OZT jest wyższy od jej poziomu w postaci obrzękowej i narasta w dalszym przebiegu schorzenia, a w postaci obrzękowej poziom ten maleje (144). Wg Frossarda i Hacka cytokina ta jest przydatna do oceny stopnia ciężkości OZT, koreluje z wystąpieniem zmian w odległych narządach, szczególnie w płucach (ALI, ARDS), nie ma natomiast korelacji między jej wysokim poziomem w surowicy a śmiertelnością (60,61,69,165). W naszej grupie chorych najwyższy poziom tej cytokiny stwierdzono w pierwszej dobie w OZT zarówno o etiologii alkoholowej jak i kamiczej. Poziom ten w alkoholowym OZT ulegał gwałtownemu spadkowi z 95,7 pg/ml do 21,05 pg/ml w piątej dobie, po czym nieznacznie wzrastał w siódmej dobie do wartości 31,97 pg/ml. W OZT o etiologii kamiczej poziom tej interleukiny w pierwszej dobie był podobnie wysoki, a jej znaczny spadek następował w trzeciej dobie, a więc po wykonanej papillotomii, natomiast w piątej dobie dochodziło ponownie do jej wzrostu, być może wpływ miało tu prowadzone znieczulenie ogólne i sztuczna wentylacja chorego, zaburzająca przepływ płucny. W siódmej dobie w kamiczym OZT dochodziło ponownie do spadku wartości średniego poziomu tej interleukiny. W postaci obrzękowej i martwiczej OZT najwyższy

poziom interleukiny-8 był w pierwszej dobie, w martwiczym OZT wyniósł on 106,67 pg/ml, w obrzękowym OZT 91,94 pg/ml, lecz nie stwierdzono istotności statystycznej pomiędzy obu badanymi grupami. W obrzękowym OZT dochodziło do ciągłego, prawie liniowego spadku stężenia tej cytokiny do wartości 25,76 pg/ml w siódmej dobie. Pomędzy pierwszą a siódmą dobą różnica średnich stężeń była istotna statystycznie ($p < 0,01$). W martwiczej postaci OZT spadek ten nie był tak gwałtowny, co więcej w siódmej dobie doszło do ponownego wzrostu stężenia tej interleukiny. Badania potwierdziły spostrzenia Schomerlicha i Słotwińskiego o narastaniu poziomu tej interleukiny w martwiczej postaci OZT, równocześnie jednak były zgodne ze spostrzeżeniami Hiroty i Chena, że najwyższy jej poziom jest stwierdzany w pierwszej dobie pomiaru (31, 33, 74, 157, 160, 161).

Interleukina-10 jest uważana za najważniejszą cytokinę przeciwzapalną. Wpływa ona na syntezę mediatorów przeciwzapalnych, mających za zadanie ograniczenie procesu zapalnego tak, aby nie przyniósł on szkód ogólnoustrojowych (51). Odpowiednie stężenie cytokin i mediatorów przeciwzapalnych stanowi ważny element procesu zdrowienia – ich niedobór może prowadzić do schorzeń autoimmunologicznych, zaś nadmiar prowadzić do paraliżu immunologicznego określanego jako CARS (compensatory anti-inflammatory response syndrome). Interleukina ta jest silnym inhibitorem komórek Th2 a więc produkujących cytokiny prozapalne takie jak: IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, GM-CSF. Poprzez hamowanie ekspresji powierzchniowych antygenów zgodności tkankowej i hamowaniu syntezy cząstek rozpoznających lipopolisacharyd bakteryjny prowadzi do zmniejszenia toksycznego działania LPS. Hamuje ona ponadto produkcję cytokin przez granulocyty obojętnochłonne i komórki NK (186). Działa głównie parakrynnie, a mierzalny jej poziom występuje u osób

krytycznie chorych i w ciężkich stanach zapalnych. Podanie IL-10 chorym we wstrząsie septycznym ogranicza zakres odpowiedzi zapalnej przez hamowanie syntezy TNF i zapobiega rozwojowi niewydolności narządowej, ale czyni ich bardziej podatnymi na rozwój zakażeń, co zostało potwierdzone przez badania Sugimoty, który obserwował podwyższenie stężenia IL-10 u chorych z martwiczym OZT powikłanym infekcją (166). Utrzymywanie się wysokiego stężenia tej interleukiny u chorych z martwiczą postacią OZT prowadzi do infekcji ognisk martwiczych i rozwoju sepsy. Chen stwierdził, że stężenie IL-10 jest znamienne wyższe u chorych we wstrząsie septycznym spowodowanym OZT (32). Do innych konkluzji doszedł w swoich badaniach Pezzili, który stwierdził, że interleukina ta najwyższy poziom przyjmuje w pierwszej dobie w obrzękowym OZT (135), zaś Berney wykazał, iż w postaci obrzękowej poziom tej interleukiny w pierwszej dobie jest wyższy w postaci obrzękowej i następnie gwałtownie spada; w postaci martwiczej chociaż jest niższy w pierwszej dobie to w kolejnych dobach utrzymuje się na stałym poziomie (17). Wg Demolsa interleukina ta przez hamowanie jądrowej transkrypcji genu NF-kappaB prowadzi do zmniejszenia stopnia ciężkości OZT (47, 155). W pracach doświadczalnych obserwowano redukcję ciężkości OZT po profilaktycznym podaniu tej interleukiny (39, 48). Zachowanie się tej interleukiny w omawianej grupie chorych było bardzo interesujące uwzględniając zarówno etologię jak i stopień ciężkości. W alkoholowym OZT najwyższy poziom tej interleukiny występował w pierwszej dobie schorzenia, natomiast w kolejnych dobach dochodziło do ciągłego prawie liniowego spadku jej stężenia. Pomędzy jej stężeniem w pierwszej dobie a siódmej dobie w tej grupie różnica była istotna statystycznie ($p < 0,05$). Natomiast w kamiczym OZT stężenie IL-10 było nieco mniejsze niż w alkoholowym, (ale bez istotności statystycznej). W trzeciej dobie a więc po

papillotomii dochodziło do spadku jej wartości, ale w piątej i siódmej dobie poziom jej narastał, tak że w siódmej dobie średni poziom tej interleukiny przyjął wartość maximum i wyniósł 21,1 pg/ml. Badania te nie potwierdziły spostrzeżeń Berney'a i Pezzili'ego o wyższym stężeniu tej interleukiny w obrzękowej postaci OZT, potwierdziły natomiast obserwacje Hiroty i Schomerlich'a o narastaniu stężenia w ciężkiej postaci OZT (17, 74, 135, 136, 157).

W bieżącym piśmiennictwie niewiele jest doniesień omawiających rolę interleukiny-12 w procesie ostrego zapalenia trzustki. Tymczasem jest ona kluczową drobiną regulującą odpowiedź komórkową organizmu. Współzawodniczy z interleukiną-10 w pobudzaniu limfocytów CD4+Th0 i powoduje przekształcanie ich w kierunku limfocytów Th1. Wpływ ten w końcowym efekcie prowadzi do stymulacji odpowiedzi komórkowej, stymulacji limfocytów T cytotoksycznych, komórek NK oraz makrofagów, produkcji tlenu azotu oraz innych mediatorów zapalenia. Interleukina 10 z kolei hamuje proliferację komórek Th1 pobudzając linię komórkową Th2. Tak więc działanie tych dwóch cytokin jest antagonistyczne. Innymi właściwościami interleukiny-12 jest hamowanie syntezy IL-4 i aktywacja syntezy IFN- γ . Znaczący jest wpływ układu dokrewnego na syntezę i wydzielanie tej cytokiny: glikokortykoidy, adrenalina i noradrenalina hamują jej syntezę, również CRF przez uwolnienie histaminy z mastocytów i blokowanie receptorów H2 na monocytach hamuje jej syntezę (35). Zidentyfikowano dwie formy tej interleukiny: p70 (IL-12 p70) i p40 (IL-12-p40). Pezzili stwierdził, że poziom IL-12 p40 podnosi się znacząco w pierwszych sześciu dobach OZT, natomiast poziom IL-12 p70 po wzroście w pierwszej dobie w następnych dobach znacząco spada, zmiany te w ostateczności prowadzą do fluktuacji średniego stężenia całkowitej IL-12 (total IL-12, tIL-12) (134, 136). Bidarkundi badając zachowanie się tej

cytokiny w OZT stwierdził, że istnieje zależność pomiędzy etiologią a średnim stężeniem tej cytokiny – w alkoholowym OZT jej stężenie jest znamienne wyższe od stężenia w kamiczym OZT (24). W omawianej grupie chorych stężenie IL-12 w pierwszej i trzeciej dobie w kamiczym OZT było znamienne wyższe od stężenia tej cytokiny w OZT o etiologii alkoholowej, w piątej dobie utrzymywała się niewielka różnica, ale bez znamienności statystycznej, natomiast w siódmej dobie wartości te były równe i wynosiły 90,5 pg/ml.

Zwraca uwagę przebieg krzywych łączących średnie wartości w poszczególnych dobach, nie stwierdza się wyraźnego maksimum, mają one przebieg falisty łagodnie wznoszący się i opadający, co jest zgodne z wynikami badań Pezzili'ego (136). W martwiczym OZT w pierwszej i trzeciej dobie wartości średniego stężenia tej cytokiny są niskie, dopiero w piątej dobie dochodzi do wzrostu średniego poziomu do wartości 106,5 pg/ml, po czym znów w siódmej dobie następuje obniżenie poziomu do 100,9 pg/ml. W obrzękowym OZT fluktuacja ta jest zaznaczona jeszcze wyraźniej. Średni poziom IL-12 w pierwszej dobie obrzękowego OZT wyniósł 99,4 pg/ml, po czym spadł do poziomu 91,9 pg/ml, następnie w piątej dobie podniósł się do 99,6 pg/ml by w siódmej dobie spaść do wartości 88,35 pg/ml. Pomędzy średnimi wartościami w obu grupach w poszczególnych dniach nie stwierdzono istotności statystycznej.

Celem oceny stopnia ciężkości choroby jest z jednej strony przewidywanie groźących choremu powikłań wynikających z pogarszającego się stanu ogólnego, a z drugiej strony dostosowanie odpowiedniego leczenia tak aby zredukować do minimum możliwość wystąpienia komplikacji i w związku z tym poprawić rokowanie (81). Bardzo interesujące jest badanie czy istnieje zależność między poziomem interleukin a stanem ciężkości chorego. Podjęto próbę oceny współzależności pomiędzy stopniem ciężkości

choroby wyrażonym w skali APACHE II a poziomem interleukin, oraz współzależności pomiędzy stanem chorego wyrażonym skalą Trapnell a poziomem interleukin. Stwierdzono istnienie korelacji pomiędzy stopniem ciężkości choroby ocenianym w skali APACHE II a poziomem interleukiny-6 i interleukiny-10. Odnośnie interleukiny-6 korelacja wyraźna ze stanem ciężkości występuje dla alkoholowego OZT, dla kamiczego OZT korelacja ta jest słaba, podobnie jak dla ogółu chorych. Współczynnik korelacji pomiędzy skalą APACHE II a interleukiną 10 wykazał istnienie zależności, jednakże na niższym poziomie. Oceniając stan chorego w skali Trapnell stwierdzono współzależność z tymi samymi interleukinami tzn. z interleukiną-6 i interleukiną-10. Dla interleukiny-6 u chorych z alkoholowym OZT współzależność ta jest wyraźna, w pozostałych grupach, oraz dla interleukiny 10 współzależność ta jest słaba. Zachowanie się interleukiny-6 w ostrych procesach zapalnych w przebiegu ciężkich chorób takich jak np. martwicze OZT zostało już dokładnie zbadane, w wielu doniesieniach podkreśla się jej wpływ na stopień ciężkości choroby, dlatego też powyższa ocena tej współzależności stanowi potwierdzenie tych doniesień. Natomiast interesujące jest stwierdzenie współzależności pomiędzy poziomem interleukiny-10 a stopniem ciężkości choroby. Interleukina ta nie pretenduje do miana czynnika predylekcyjnego, aczkolwiek wielu autorów podkreśla jej wpływ na rozwój wstrząsu septycznego. Bardzo interesujące jest doniesienie Taniguchcini'ego że zmiana w stosunku tych właśnie dwóch interleukin tj. IL-6/IL-10 jest symptomatyczna u chorych z SIRS (170).

VI. WNIOSKI

- 1. Najbardziej przydatną do oceny stopnia ciężkości choroby jest interleukina-6. Różnice średniego poziomu tej interleukiny pomiędzy postacią obrzękową a martwiczą pojawiają się już w pierwszej dobie i są znamienne statystycznie.**
- 2. Podobnie zachowują się: interleukina-8 i interleukina-10, jednakże dla tej pierwszej różnice występują dopiero od 3 doby, natomiast dla interleukiny-10 różnice występują w pierwszej i piątej dobie.**
- 3. Interleukinami, których średni poziom różni się w OZT o różnej etiologii tzn. alkoholowym i kamiczym OZT są interleukina-2 i interleukina-12 – przy czym dla tej pierwszej różnica występuje we wszystkich dobach pomiaru i jest bardzo mocno zaznaczona, natomiast dla interleukiny-12 różnica ta dotyczy pierwszej i trzeciej doby pomiaru.**
- 4. Wczesne wykonanie papillotomii wpływa w sposób znamieny na obniżenie średniego stężenia interleukiny-1, interleukiny-8 i interleukiny-10, natomiast papillotomia nie wpływa na zachowanie interleukiny-2 i interleukiny-12.**
- 5. Zachowanie się średnich poziomów interleukiny-8 w obu postaciach OZT tzn. postaci martwiczej i obrzękowej a zwłaszcza wzrost wartości znamienności statystycznej od trzeciej doby pomiaru może wskazywać na użyteczność tej interleukiny jako markera martwicy.**

VII. STRESZCZENIE

Przedmiotem badań była grupa 103 chorych na ostre zapalenie trzustki. W grupie tej było 57 chorych z OZT o etiologii kamiczej oraz u 46 chorych, u których OZT miało podłoże alkoholowe. Wykorzystując skalę Trapnella, skalę APACHE II oraz na podstawie badań obrazowych jamy brzusznej: USG i w wybranych przypadkach CT, chorych przydzielono do jednej z 2 grup uwzględniając stopień ciężkości schorzenia zgodnie z zaleceniami Międzynarodowego Klubu Trzustkowego z Atlanty: obrzękowego OZT (grupa 84 chorych) i martwiczego OZT (grupa 19 chorych). Materiałem do badań interleukin była krew żylna pobierana u pacjentów w 1, 3, 5 i 7 dobie hospitalizacji. Oznaczenie poziomu interleukin w surowicy wykonano metodą ELISA przy użyciu zestawu Biosource Europe S.A. Przyjmując poznany do chwili obecnej kaskadowy mechanizm uwalniania oraz wielorakie możliwości oddziaływania miejscowego i uogólnionego cytokin założono, że w znacznym stopniu odpowiedzialne są one za zmieniający się obraz kliniczny OZT. W świetle powyższego podjęto badania, których celem było: określenie zachowania się poszczególnych cytokin w dwóch różnych etiologicznie postaciach OZT tzn. kamiczym i alkoholowym, ustalenie, która z cytokin koreluje w najwyższym stopniu z etiologią schorzenia i jego ciężkością, ocena czy wykonanie papillotomii u chorych z OZT o etiologii kamiczej ma wpływ na zachowanie się poszczególnych cytokin i określenie czy interleukina-8 może być markem martwicy w OZT. Stwierdzono istotną różnicę średniego poziomu interleukiny-6 pomiędzy postacią obrzękową a martwiczą pojawiającą się już w pierwszej dobie i utrzymującą w kolejnych dobach pomiaru. Podobnie zachowanie stwierdzono dla interleukiny-8 i interleukiny-10, jednakże dla tej pierwszej różnice wystąpiły dopiero od 3 doby, natomiast dla interleukiny-10 różnice wystąpiły w pierwszej i piątej dobie.

Interleukinami, których średni poziom różnił się w OZT o różnej etiologii tzn. alkoholowym i kamiczym OZT były: interleukina-2 i interleukina-12, przy czym dla tej pierwszej różnica wystąpiła we wszystkich dobach pomiaru i była bardzo mocno zaznaczona, natomiast dla interleukiny-12 różnica ta dotyczyła pierwszej i trzeciej doby pomiaru. Wczesne wykonanie papillotomii wpływało w sposób znamienny na obniżenie średniego stężenia interleukiny-1, interleukiny-8 i interleukiny-10. Stwierdzono ponadto wzrost wartości znamienności statystycznej od trzeciej doby pomiaru średniego poziomu interleukiny-8 pomiędzy postacią martwiczą OZT a obrzękową, co może wskazywać na użyteczność tej interleukiny jako markera martwicy. Stwierdzono istnienie korelacji pomiędzy stopniem ciężkości choroby ocenianym w skali APACHE II a poziomem interleukiny-6 i interleukiny-10. Oceniając stan chorego w skali Trapnell stwierdzono współzależność z tymi samymi interleukinami tzn. z interleukiną-6 i interleukiną-10. Zachowanie się interleukiny-6 w ostrych procesach zapalnych w przebiegu ciężkich chorób takich jak np. martwicze OZT zostało już dokładnie zbadane, w wielu doniesieniach podkreślono się jej wpływ na stopień ciężkości choroby. Interesujące jest stwierdzenie współzależności pomiędzy poziomem interleukiny-10 a stopniem ciężkości choroby. Interleukina ta nie pretenduje do miana czynnika predylekcyjnego, aczkolwiek otrzymane wyniki świadczą o jej wpływie na rozwój wstrząsu septycznego u chorych z ciężką, martwiczą postacią OZT.

VIII. SUMMARY

The subject of the study were 103 patients with acute pancreatitis. There were 57 patients with biliary pancreatitis and 46 patients with post-alcoholic. Patients were divided into two groups; edematous pancreatitis (84 patients) and necrotizing pancreatitis (19 patients) according to the criteria of International Pancreatic Club from Atlanta taking into consideration Trapnell's scale, APACHE II scale and results of imaging (ultrasound or CT in some patients). Samples of blood from peripheral vein were obtained at 1, 3, 5 and 7th day of hospital stay for assessment of interleukins. Interleukins were assessed by ELISA method using Biosource Europe S.A. kit. Assuming well-known cascade mechanism of release and vast range of local and general action of interleukins we presumed, that they might be responsible for variation of clinical picture in acute pancreatitis. Taking that into consideration the aims of the study were: to evaluate the changes of interleukin levels in the different etiological forms of pancreatitis – biliary and post-alcoholic, to assess which interleukin has the highest correlation with etiology and severity of the disease, to follow the levels of different interleukins after papillotomy in biliary pancreatitis and to assess whether interleukin-8 may be a marker necrosis of pancreatitis. Important differences in the level of interleukin-6 were observed from the first day of hospitalization and during following days between edematous and necrotizing pancreatitis. Similar differences were observed in levels of interleukin-8 but from 3rd day on and interleukin-10 in the 1st and 5th day. Important differences between biliary and post-alcoholic pancreatitis were noticed in the levels of interleukin-2 throughout the study and interleukin-12 in the 1st and 3rd day. Early papillotomy caused significant decrease mean levels of interleukin-1, interleukin-2 and interleukin-10. Statistical significance of the difference in the interleukin-8 level between edematous and

necrotizing form increased from the 3rd day, and on which may point to the value of it as a marker necrosis. Levels of interleukin-6 and interleukin-10 correlated well with severity of the disease measured by APACHE II scale. Similar observations were made in case of Trapnell's classification. The value of interleukin-6 in acute inflammation like acute pancreatitis is well studied; numerous publications report its correlation with severity of the disease. Interesting observations point to the relationship between interleukin-10 and severity of the disease. That interleukin has not been regarded promoting factor, however our results imply its value in development of septic shock in patients with severe necrotizing pancreatitis.

IX. PIŚMIENNICTWO

1. Abu-Zidan F.M., Bonham M.J., Windsor J.A.: Severity of acute pancreatitis: a multivariate analysis of oxidative stress markers and modified Glasgow criteria. *British Journal of Surgery* 2000; 87: 1019 – 1023.
2. Acosta J.M., Ledesma C.L.: Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *New Engl. J. Med.* 1974; 290: 484 – 487.
3. Acosta J.M., Pellegrini C.A., Skinner D.B.: Etiology and pathogenesis of acute biliary pancreatitis. *Surgery* 1980; 88: 118 – 125.
4. Akira S., Taga T., Kishimoto T.: Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv. Immunol.* 1993; 54: 1-78.
5. Akira S., Hirano T., Taga T., Kishimoto T.: Biology of multifunctional cytokines: IL-6 and related molecules (IL-1 and TNF). *FASEB J.* 1990; 4:2860-2867.
6. Ammori B.J.: Pancreatic surgery in the laparoscopic Era. *Journal of Pancreas* 2003; 4(6):187-192.
7. Arai K., Lee F., Miyajima A., Miyatake S., Arai N., Yokota T.: Cytokines: coordinators of inflammatory responses. *Ann. Rev. Inc.* 1990; 59: 783 – 836.
8. Ashley S.W., Perez A., Pierce E., Brooks D.C., Moore F.D., Whang E.E., Banks.P.A., Zinner M.J.: Necrotizing pancreatitis. Contemporary analysis of 99 consecutive cases. *Ann. Surg.* 2001; 234 (4): 572 – 580.
9. Baggiolini M.: Neutrophil-activate peptide-1/ Interleukin, a novel cytokine that activates neutrophils. *J.Clin. Invest.* 1989; 84: 1045 – 1049.
10. Ballesta-Lopez C., Ruggiero R., Poves I., Bettonica C., Procaccini E., Iervolino E.: Laparoscopy in acute biliary pancreatitis. *Panminerva Med.* 2001 Dec; 43(4): 227-228.
11. Balse W.: First foreign description of pancreatitis on clinical level. *Virchows Arch. Path. Anat.* 1882; 90: 520-529.
12. Banks R.E., Evans S.W., Alexander D., McMahon M.J., Whicher J.T.: Is fatal pancreatitis a consequence of excessive leukocyte stimulation? The role of TNF- α . *Cytokine* 1991; 3: 12-16.

13. Banks R. E.: Measurement of cytokines in clinical samples using immunoassays: problems and pitfalls. *Crit. Rev. in Clinical Lab. Scien.* 2000; 37(2): 131 – 182.
14. Beaux de A.C., Goldie A.S., Ross J.A., Carter D.C., Fearon K.C.: Serum concentration of inflammatory mediators related to organ failure in patients with acute pancreatitis. *British Journal of Surgery* 1996; 83: 349 – 353.
15. Beaux de A.C., Ross J.A., Maingay J.P., Fearon K.C., Carter D.C.: Proinflammatory cytokine release by peripheral blood mononuclear cells from patients with acute pancreatitis. *British Journal of Surgery* 1996; 83: 1071 – 1075.
16. Becker V.: Acute pancreatitis: pathological anatomy and pathogenesis. *World J. Surg.* 1981; 5: 303 – 313.
17. Berney T., Gashe Y., Robert J., Jenny A., Mensi N., Grau G., Vermeulen G., Morel P.: Serum profiles of interleukin-6, interleukin-8 and interleukin-10 in patients with severe and mild acute pancreatitis. *Pancreas* 1999; 18(4): 371-377.
18. Bhatia M.: Apoptosis of acinar cells in acute pancreatitis: is it good or bad? *J. Cell. Mol. Med.* 2004; Vol 8, No 3: 4002 – 4009.
19. Bhatia M., Neoptolemos J.P., Slavin J.: Inflammatory mediators as therapeutic targets in acute pancreatitis. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2001; Apr 2 (4): 496 – 501.
20. Bhatnagar A., Wig J., Majumdar S.: Expression of activation, adhesion molecules and intracellular cytokines in acute pancreatitis. *Immunology Letters* 2001; 77: 133-141.
21. Bhatnagar A., Wig J., Vaiphei K., Majumdar S.: Intracellular cytokines in cells of necrotic tissue from patients with acute pancreatitis. *Eur. J. Surg.* 2001; 167 (7): 510 – 507.
22. Bidarkundi G.K., Wig J.D., Bhatnagar A., Majumdar S.: Clinical relevance of intracellular cytokines IL-6 and IL-12 in acute pancreatitis and correlation with APACHE III score. *British Journal of Biomedical Science* 2002; 59: 85-91.
23. Bielecki K. *Aspekty chirurgiczne OZT. W: Ostre zapalenie trzustki pod red. J. Jastrzębskiego. α-medica press, Warszawa 1998; 49 – 81.*

24. Biffl W.L., Moore E.E., Moore F.A.: Interleukin-6 delays neutrophil apoptosis via a mechanism involving platelet-activating factor. *J. Trauma* 1996; 40: 575 – 578.
25. Bradley III E.L.: A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis. Atlanta GA, September 11 through 13, *Arch. Surg.* 1993; 128: 586 – 590.
26. Braganza J.M., Rinderknecht H.: Free radicals and acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1988; 94:1111-1112.
27. Braganza J.M.: Towards a novel treatment strategy for acute pancreatitis. *Digestion* 2001; 61:143-162.
28. Brivet F.G., Emilie D., Galanaud P.: Pro- and anti-inflammatory cytokines during acute severe pancreatitis: an early and sustained response, although unpredictable of death. Parisian Study Group on Acute Pancreatitis. *Crit. Care Med.* 1999; 27(4):749-755.
29. Busnardo A.C, Liberato J.A., Tidrick R.T., Thomford N.R.: History of the Pancreas. *Am. J. Surg.* 1983; 148: 539 – 550.
30. Cannon W.B.: The course of events in secondary wound shock. *JAMA.* 1919; 73: 174 – 181.
31. Chen C., Wang S., Lee F., Chang., Lee S.: Proinflammatory cytokines in early assessment of prognosis of acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 213-218.
32. Chen C., Wang S., Lu R-H., Chang F-Y., Lee S-D.: Serum interleukin- 10 and interleukin-11 in patients with acute pancreatitis. *Gut* 1999; 45: 895 – 899.
33. Chen C., Wang S., Lu R.H., Chang F., Lee S.: Early changes of serum proinflammatory and anti-inflammatory cytokines after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Pancreas* 2003; Vol 26, No 4: 375-380.
34. Chi-Leung L., Chung-Mau L., Sheung-Tat F.: Acute biliary pancreatitis: diagnosis and management. *World J. Surg.* 1997; 21: 149 – 154.

35. Chizzonite R., Gubler U., Magram J., Stern A.S: Interleukin-12. W: Mire-Sluis A., Thorpe R. Cytokines. Academic Press, San Diego, London, Boston, New York 1998; 183-196.
36. Chybicka A.: Interleukiny – funkcje biologiczne i zastosowanie kliniczne. *Acta Haematologica Polonica* 1994; 25: 21 – 31.
37. Clavien P. A., Hauser H., Mayer P., Rohner A.: Value of contrast enhanced computerised tomography in the early diagnosis and prognosis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1988; 155: 475 – 466.
38. Colotta F., Ghezzi P., Mantovani A.: Interleukin-1. W: Mire-Sluis A., Thorpe R. Cytokines. Academic Press, San Diego, London, Boston, New York 1998; 1-13.
39. Cook J.W., Karakozis S., Kim D., Provido H., Gongora E., Kirkpatrick J.R.: Interleukin-10 attenuates proinflammatory cytokine production and improves survival in lethal pancreatitis. *Am. J. Surg.* 2001; Mar 67 (3): 237 – 241.
40. Corfield A.P., Cooper M.J., Williamson R.C.: Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. *Gut* 1985; 26: 724 – 729.
41. Creutzfeld W., Schmidt H.: Aethiology and pathogenesis of pancreatitis (current concepts). *Scand. J. Gastroenterol.* 1970; 5 (suppl 6): 47 – 62.
42. Cuzzocrea S., Mazzon E., Dugo L., Centorrino T., Ciccolo A., McDonald M., De Sarro A., Caputi A., Thiemermann Ch.: Absence of endogenous interleukin-6 enhances the inflammatory response during acute pancreatitis induced by cerulein in mice. *Cytokine* 2002; Vol 18, No 5: 274-285.
43. Davies D.R., Wlodawer A.: Cytokines and their receptor complexes. *FASEB J.* 1995; 9: 50 – 56.
44. Dąbrowski A., Gabryelewicz A.: Oxidative stress. An early phenomenon characteristic of acute experimental pancreatitis. *Int. J. Pancreatol.* 1992; 12:193-199.
45. Demols A., Deviere J.: New Frontiers in the Farmacological Prevention of Post-ERCP Pancreatitis: The Cytokines. *Journal of the Pancreas* 2003; 4(1): 49-57.

46. Denham W., Yang J., Fink G., Zervos E., Carter G., Norman J.: Pancreatitis ascites as a powerful inducer of inflammatory cytokines. *Arch Surg* 1997; 132:1231-1236.
47. Denham W., Norman J.: The potential role of therapeutic cytokine manipulation in acute pancreatitis. *Surg. Clin. North. Am.* 1999; 79: 767-781.
48. Deviere J., Le Moine O., Laethem J.L.: Interleukin-10 reduces the incidence of pancreatitis after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2001; 120: 498-505.
49. Dinarello C.A., Mier J.W.: Current concepts – lymphokines. *N. Engl. J.Med.* 1987; 317: 940 – 945.
50. Dolecki M., Rembiasz K., Karcz D.: Ostre martwicze zapalenie trzustki o etiologii żółciowej, przydatność wczesnej endoskopowej papillotomii. W: Streszczenia wykładów i doniesień, XI Kongres Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Pielaszek Publications, Warszawa 2004; 120.
51. Dumot J.A.: A randomized double-blind study of interleukin-10 for the prevention of ERCP induced pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology* 2001; Vol 96, No 7: 2098-2102.
52. Dzieniszewski J., Gabryelewicz A.: Pancreas; pancreatitis – polish accomplishments. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2003; 54, S3: 155-166.
53. Elliot D.W., Williams R.D., Zollinger R.M.: Alterations in the pancreatic resistance to bile in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann. Surg.* 1957; 146: 669 – 682.
54. Exley A.R., Leese T., Holliday M.P., Swann R.A., Cohen J.: Endotoxemia and serum tumor necrosis factor as prognostic markers in severe acute pancreatitis. *Gut* 1992; 33:1126-1128.
55. Feher J., Csomos G., Vereckei A.: Free radical reactions in medicine. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag 1987, s.3 – 71.
56. Feller E.R.: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of unexplained pancreatitis. *Arch. I. Med.* 1984; 144: 1797-1799.

57. Fink G. W., Norman JG.: Specific changes in the pancreatic expression of the interleukin-1 family of genes during experimental acute pancreatitis. *Cytokine* 1997; 9:1023-1027.
58. Formela L.J., Galloway S.W., Kingsnorth A.N: Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* 1995; 82: 6-13.
59. Forsmark Ch. E.: The clinical problem of biliary acute necrotizing pancreatitis: epidemiology, pathophysiology and diagnosis of biliary necrotizing pancreatitis. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2001; 3: 235 – 239.
60. Frossard J.L., Hadengue A., Pastor C.M.: New serum markers for the detection of severe acute pancreatitis in humans. *Crit. Care. Med.* 2001; Vol 164: 162-170.
61. Frossard J.L., Morel P., Pastor C.M.: Why clinical trial might succeed in acute pancreatitis when they failed in septic shock. *Journal of the Pancreas* 2003; Vol 4 No 1 : 11-16.
62. Gabryelewicz A., Musiatowicz B., Popow J: Heparin and protease inhibitors in prevention of experimental acute pancreatic necrosis in dogs. *Digestion* 1969; 2: 7-16.
63. Gambiez L.P., Denimal F.A., Porte H.L., Saudemont A., Chambon G.P.A., Quandalle P.A.: Retroperitoneal approach and endoscopic management of peripancreatic necrosis collections. *Arch. Surg.* 1998; 133: 66 – 72.
64. Geokas M.C., Rinderknecht H., Brodick. J.W., Largman C.: Studies on the ascites fluid of acute pancreatitis in man. *Dig. Dis.* 1978; 3: 182-188.
65. Goodhead H.: Vascular factors in the pathogenesis of acute haemorrhagic pancreatitis. *Ann. R. Coll. Surg.* 1969; 45: 80-97.
66. Goulborne I. A., Watson H., Davies H., Davies G. C.: 111-In-Platelet and 125-J-fibrynogen deposition in the lungs in experimental acute pancreatitis. *J. Surg. Res.* 1987; 43: 521 – 526.
67. Gross V., Andreesen R., Leser H. G.: Interleukin-8 and neutrophil activation in acute pancreatitis *Eur. J. Clin. Invest.* 1992; 22: 200-203.

68. Gross V., Leser H. G., Heinisch A., Scholmerich J.: Inflammatory mediators and cytokines – new aspects of the pathophysiology and assessment of severity in acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterology* 1993; 40: 522-530.
69. Hack C., Haet M., van Schijndel R., Erenberg A., Nuijens J., Thijs L.: Interleukin-8 in sepsis: relation to shock and inflammatory mediators. *Infect. Immun.* 1992; 60: 2835 – 2842.
70. Heath D.L., Cruickshank D.H., Shenkin A., Imrie C.W.: Interleukin-6, a mediator of the acute phase response in acute pancreatitis? *Gut* 1989; 30: A1456-A1457.
71. Heath D.L., Cruickshank D.H., Gudgeon M., Jehanli A., Shenkin A., Imrie C.W.: Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein response and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis. *Pancreas* 1993; 66: 41 – 45.
72. Hess W.G.: *Erkrankungen der Gasllenwegen und des Pancreas.* Thieme. Stuttgart 1965.
73. Hirano T., Manabe T.: A possible mechanism for gallstone pancreatitis: repeated short-term pancreatobiliary duct obstruction with exocrine stimulation in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1993; 202: 246 – 252.
74. Hirota M., Okabe A., Nozawa F.: Relationship between plasma cytokine concentration and multiple organ failure in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2000; 21: 141 – 146.
75. Ikei S., Ogawa M., Yamaguchi Y.: Blood concentrations of polymorphonuclear leukocyte elastase and interleukin-6 are indicators for the occurrence of multiple organ failures at the early stage of acute pancreatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998; 13: 1177-1179.
76. Insenmann R., Rau B., Zoellner U., Beger H.G.: Management of patients with extended pancreatic necrosis. *Pancreatology* 2001; 1: 63 – 68.
77. Karcz D.: Experimental and clinical studies concerning the treatment of acute pancreatitis. XII International Congress of Gastr. Lisbona 1984, 84.
78. Karcz D., Zając A., Popiela T.: Endoskopowa papillotomia – jej miejsce w klinice chirurgicznej *Acta Endoscopica Polona* 1995; 2:79-86.

79. Karcz D., Panek J., Dolecki M., Rembiasz K., Zając M.: Ostre żółciowe zapalenie trzustki leczone metodami małoinwazyjnymi. *Przegląd Lekarski* 2003; 60 (7): 13 – 19.
80. Karcz D., Panek J., Rembiasz K., Dolecki M., Winiarski M., Poziom interleukin prozapalnych w surowicy krwi u chorych na ostre zapalenie trzustki w zależności od stopnia ciężkości choroby i jej etiologii. W: *Streszczenia wykładów i doniesień, XI Kongres Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii*. Pielaszek Publications, Warszawa 2004; 119-120.
81. Khan A., Parekh D., Cho Y., Ruiz R., Selby R., Jabbour N, Genyk Y., Mateo R.: Improved prediction of outcome in patients with severe acute pancreatitis by the APACHE II score at 48 hours after hospital admission compared with the APACHE II score at admission. *Arch Surg* 2002; Oct 137 (10): 1136 – 1140.
82. Kimura Y., Hirota M., Okabe A., Inoue K., Kuwata K., Ohmuraya M., Ogawa M.: Dynamic Aspect of Granulocyte Activation in Rat Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2003; Vol 27 (2): 127 – 132.
83. Kingsnorth A.: The role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 40:1-4.
84. Klar E., Messmer K., Warshaw A., Herfarth C.: Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy. *Br. J. Surg.* 1990; 77:1205-1210.
85. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care. Med.* 1985; 13: 818 – 829.
86. Koj A. W: A.C. Allison (Ed.), Acute phase reactans – their synthesis, turnover and biological significance, in *Structure and Function of Plasma Proteins*. Plenum Press, London 1974; 73.
87. Koj. A., Gauldie J., Regoeczi E., Sauder D.N., Sweeney G.D.: The acute-phase response of cultured rat hepatocytes. System charakterisation and the effect of human cytokines. *Biochem. J.* 1984; 224: 505-514.
88. Kongsberger J.C., Marx J.M., Von Hattum J.: Free radicals in gastroenterology. *Scand. J. Gastroenter.* 1988; 23 (suppl 154): 30 –40.

89. Kunkel S., Standiford T., Kasahara K., Striter R.: Interleukin-8 is the major neutrophil chemotactic factor in the lung. *Exp. Lung Res.* 1991; 17:17-23.
90. Kusske A.M., Rongione A.J., Reber H.A.: Cytokines and acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 639-642.
91. Kwon S.K., Lee B.S., Kim N.J., Chae H.B., Youn S.J., Park S.M.: Is cholecystectomy necessary after ERCP for bile duct stones in patients with gallbladder in situ? *Korean J. Intern. Med.* 2001; 16(4): 254-259.
92. Lankish P., Koop H., Winckler K., Kunze H., Vogt W.: Indomethacin treatment of acute experimental pancreatitis in the rat. *Scand. J. Gastroenterol.* 1978; 13: 629-633.
93. Lankisch P.G., Pfllichthofer D., Lehnick D.: Acute pancreatitis: which patient is most at risk.? *Pancreas* 1999; Vol 19 No 4: 321-324.
94. Larvin M., McMahon M.J.: APACHE II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989; 11: 201-205.
95. Larvin M.: Circulating mediators in acute pancreatitis as predictors of severity. *Scand. J. Gastroenterol.* 1996; 31 Suppl. 219:16-19.
96. Lee S.P., Nichols J.F., Park H.Z.: Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 589-593.
97. Leser H. G., Gross V., Scheibenbogen C. at al.: Evaluation of serum interleukin-6 concentration precedes acute acute-phase response et reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1991; 101: 782 – 785.
98. Lindley I. J.: Interleukin-8. W: Mire-Sluis A., Thorpe R. *Cytokines.* Academic Press, San Diego, London, Boston, New York 1998; 19-27.
99. Longnecker D.S.: Pathology and pathogenesis of diseases of the pancreas. *Am. J. Pathol.* 1982; 107: 103 – 121.
100. Lundberg A.H., Eubanks J.W. III, Henry J., Sabek O., Kotb M., Gaber L.: Trypsin stymulates production of cytokines from peritoneal macrophages in vitro and in vivo. *Pancreas* 2000; 21: 41-51.

101. Makhija R., Kingsnorth A.N.: Cytokine storm in acute pancreatitis, *J. Hepatobiliary Panc. Surg.* 2002; 9: 401-410.
102. Malfertheiner P., Dominguez-Munoz J.E.: Prognostic factors in acute pancreatitis. *International Journal of Pancreatology* 1993; Vol 14(1): 1-8.
103. Mandi Y., Farkas G., Takacs T., Boda K., Lonovics J.: Diagnostic relevance of procalcitonin IL-6, and sIACM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Int. J. Pancreatol.* 2000; 28: 43-51.
104. Mann D.V., Hershman M.J., Hittinger R., Glazer G.: Multicentre audit of death from acute pancreatitis. *British Journal of Surgery* 1994; 81: 890 – 893.
105. Marchant A., Deviere J.: Interleukin-10 production during septicaemia. *Lancet* 1994; Vol 343: 1529 –1531.
106. Marczuk G.I.: *Modele matematyczne w immunologii.* PWN, Warszawa 1989.
107. Marks J.: Biological activities of lymphocyte activation products *J. Path. Bact.* 1958; 75: 39 – 43.
108. Mayer J., Rau B., Gansauge F., Beger H.G.: Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut* 2000; 47(4): 546-552.
109. McKay C., Gallagher G., Baxter J.N., Imrie C.W.: Systemic complications in acute pancreatitis are associated with increased monocyte cytokine release. *Gut* 1994; 35: 575.
110. McKay C., Gallagher G., Brooks B., Imrie C.W., Baxter J.N.: Increased monocyte cytokine production in association with systemic complications in acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* 1996; 83: 919-923.
111. Messman H., Reng M., Schölmerich., *Zytokine bei akuter Pankreatitis – pathophysiologische bedeutung sowie diagnostische und therapeutische Implikation.* *Intensivmed* 1998, 35: 574 – 581.
112. Michalek S.M., Morre R.N. McGhee J.R, Rosensteich D.L., Mergenhagen S.E.: The primary role of the reticular cells in the mediation of host responses to bacterial endotoxin. *J. Infec. Dis.* 1980; 141: 55 – 63.

113. Mikami Y., Takeda K., Shibuya K., et al.: Peritoneal inflammatory cells in acute pancreatitis: Relationship of infiltration dynamics and cytokine production with severity of illness. *Surgery* 2002; 132: 86-92.
114. Moore F.D. *Metabolic Care of the Surgical Patient*. WB Saunders Co, Philadelphia 1959; 97.
115. Moscovitz H.: Plasma cytokine determination in emergency department patients as predictor of bacteremia and infectious disease severity. *Critical Care Med.* 1994; 22: 1102-1107.
116. Mossmann T.R., Coffman R.L.: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann. Rev. Immunol.* 1989; 7: 145 – 173.
117. Navalainen T.J. : Phospholipase A2 in acute pancreatitis. *Scand. J. Gastroenterology* 1988; 23: 897 – 904.
118. Neoptolemos J.P., Carr-Locke D.L., Leese T., James D.: Acute cholangitis in association with acute pancreatitis: incidence, clinical features, outcome and role of ERCP and endoscopic sphincterotomy. *Br. J. Surg.* 1987; 74: 1103-1106.
119. Neoptolemos J.P., Stonelake P., Radley S.: Endoscopic sphincterotomy for acute pancreatitis. *Hepatogastroenterol.* 1993; 40: 550 – 555.
120. Norman J.: The role of cytokine in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am. J. Surg.* 1988; 175: 76-83.
121. Norman J., Messina J., Franz M., Fabri P.J., Rosemurgy A.S., Gower W.R.: Interleukin-1 receptor antagonist decreases severity of experimental acute pancreatitis. *Surgery* 1995; 117: 648 – 655.
122. Norman J., Franz M., Fink G., Messina J., Fabri P.J., Gower W.R.: Decreased mortality of severe acute pancreatitis after proximal cytokine blockade. *Ann. Surg.* 1995; 221: 625 – 634.
123. Norman J.: Tissue specific cytokine production during experimental acute pancreatitis: a probable mechanism for distant organ dysfunction. *Dig. Dis. Sci.* 1997; 42: 1783-1788.

124. Ogawa M.: Mechanism of the development of organ failure following surgical insult: the “second attack” theory. *Clin. Intensive Care* 1996; 7: 34-38.
125. Ogawa M.: Acute pancreatitis an cytokines: “second attack” by septic complication leads to organ failure. *Pancreas* 1998; 16(3): 312-315.
126. Oka Y., Murata A., Nishijima J., Ogawa M., Mori T.: The mechanism of hepatic cellular injury in sepsis: an in vitro study of the implications of cytokines and neutrophils in its patogenesis. *J. Surg. Res.*1993; 55: 1-8.
127. Okabe A., Hirota M., Nozawa F.: Altered cytokine response in rat acute pancreatitis complicated with endotoxemia. *Pancreas*, 2001, 22: 32-39.
128. Opie E.L.: The aethiology of acute haemorrhagic pancreatitis. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1901; 12: 182 – 188.
129. Opie E.L., Meakins J.C.: Date concerning the etiology and pathology of haemorrhagic necrosis of the pancreas. *J. Exp. Med.* 1909; 11: 561-567.
130. Osborne D.H., Imrie C.W., Carter D.C.: Biliary surgery in the same admission for gallstone-associated acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* 1981; 68: 758-761.
131. Osman M., Kristensen J.U., Jakobsen N. O., Lausten S.B., Deleuran B., Deleura M, Gesser B., Matsushima K., Larsen Ch, Jensen S.: A monoclonal anti-interleukin 8 antibody (WS-4) inhbits cytokine response and acute lung injury in experimental severe acute necrotizing pancreatitis in rabbits. *Gut* 1998; 43(2): 232 – 239.
132. Osman M., Gesser B., Mortensen J., Matsushima K., Jensen S., Larsen Ch.: Profiles of pro-inflammarory cytokines in the serum of rabbits after experimentally induced acute pancreatitis. *Cytokine* 2002; Vol 17, No 1:53-59.
133. Panek J.: Alcoholic acute pancreatitis. *Case Rep. Clin. Pract. Rev.* 2001; 2(3): 254-260.
134. Panek J., Rembiasz K., Karcz D., Zając M.: Wpływ czynników etiologicznych ostrego zapalenia trzustki na zmiany stężenia wybranych interleukin w surowicy krwi. *Polski Przegląd Chirurgiczny* 2002; 74 (10): 900-907.

135. Pezzili R., Billi P., Miniero R., Barakat B.: Serum interleukin-10 in human acute pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1997; 42: 1469-1472.
136. Pezzili R., Miniero R., Cappelletti O.: Behavior of serum interleukin-12 in human acute pancreatitis. *Pancreas* 1999; 18: 247-251.
137. Ranson H.J.C.: The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1979; 189: 654-662.
138. Rau B., Steinbach G., Gansauge F., Mayer J.M., Grunert A., Beger H.G.: The potential role of procalcitonin and interleukin- 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 832-840.
139. Reber H.A., Mosley J.G.: The effect of bile salts on the pancreatic duct mucosal barrier. *Br. J. Surg.* 1980; 67: 59-62.
140. Richards C.: Interleukin-6. W: Mire-Sluis A., Thorpe R. *Cytokines*. Academic Press, San Diego, London, Boston, New York 1998; 87-100.
141. Riche F., Cholley B.P., Laisne M.J., Vicaut E., Panis Y.: Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2003; Vol 133 No 3: 257-262.
142. Riedel L.: Ueber entzündliche vergrößerungen des Pancreas Kopfes. *Berliner Klein. Woch.* 1896; 33: 1-32.
143. Rinderknecht H.: Activation of pancreatic zymogens. Normal activation, premature activation, protective mechanism against inappropriate activation. *Dig. Dis. Scie.* 1986; 31: 314 - 321.
144. Rinderknecht H.: Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation. *Int. J. Pancreatology* 1988; 3: 105 – 112.
145. Rongione A.J., Kusske A.M., Kwan K., Reber H.A.: Interleukin-10 reduces the severity of acute pancreatitis in rats. *Gastroenterology* 1997; 112: 960-967.
146. Ros E., Navarro S., Bru C. et al: Ocult microlithiasis in “idiopathic” acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991; 101: 1701-1709.

147. Safrany L., Neuhaus B., Krause S., Portocarrero G., Schott B.: Endoskopische Papillotomie bei akuter, biliar bedingter Pankreatitis. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1980; 105: 115-119.
148. Sakai Y., Masamune A., Satoh A., Nishihira J., Yamagiva T., Shimosegawa T.: Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 725-736.
149. Sakamoto K.: Elevation of circulating interleukin-6 after surgery: factor influencing the serum level. *Cytokine* 1994; 6: 181-186.
150. Saluja A.K, Patophysiology of pancreatitis. Role of cytokines and other mediators of inflammation. *Digestion* 1999; 60: 27-33.
151. Sandberg A.A., Borgstrom A.: Early prediction of severity in acute pancreatitis. Is this possible ? *J. Pancreas* 2002; 3(5): 116-125.
152. Sanfey H., Bulkley G.B., Cameron J.L: The role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann. Surg.* 1984; 200: 405 – 413.
153. Satoh A., Shimosegawa T., Kimura K., Morizumi S., Masamune A., Koizumi M.: Nitric oxide is overproduced by peritoneal macrophages in rat taurocholate pancreatitis: the mechanism of inducible nitric oxide synthase expression. *Pancreas* 1998; 17: 402-411.
154. Satoh A., Shimosegawa T., Kimura K., Morizumi S., Masamune A., Koizumi M.: Ascitic fluid of experimental severe acute pancreatitis modulates the function of peritoneal macrophages. *Pancreas* 1999; 19: 268-275.
155. Satoh A., Masamune A, Kimura K, Kenzo K, Yoshitaka S., Sakai Y., Yamagiwa T., Satoh M., Kikuta K., Asakura T., Shimosegawa T.: Nuclear factor κ B expression in peripheral blood mononuclear cells of patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2003; Vol 26(4): 350-356.
156. Schmidt H., Creutzfeld W.: The possible role of phospholipase A in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 1969; 4: 39-48.
157. Scholmerich J.: Interleukins in acute pancreatitis. *Scand. J. Gastroenterology Suppl.*, 1996; 219: 37-42.

158. Seo J.K., Kim H., Seo J.T., Kim K.H.: Oxidative stress induced cytokine production in isolated rat pancreatic acinar cells: effects of small-molecule antioxidants. *Pharmacology* 2002; Feb 64 (2): 63-70.
159. Słotwiński R. i wsp. : Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 as markers of surgical trauma. E.Faist (ed). 5th World Congress on Trauma, Shock, Inflammation and Sepsis. Pathophysiology, Immune Consequences and Therapy. Munich (Germany), 29 February – 4 March 2000. Munduzii Editore, Italy-Medimond, USA. International Proceedings Division, 425-430.
160. Słotwiński R., Słodkowski M., Pertkiewicz M., Lech G., Zaleska M., Majewska K., Szczygieł B., Krasnodebski I.W.: Dynamika zmian stężenia interleukin 6 i 8 u chorych po zabiegach chirurgicznych leczonych całkowitym żywieniem pozajelitowym. *Pol. Merk. Lek.* 2002; 12, 67: 45-48.
161. Słotwiński R., Olszewski W., Krasnodebski I.W., Wójcik Z., Cebulski W., Małyszka K., Zaleska M.: Zmiany stężenia cytokin i ich inhibitorów oraz chemokin u chorych leczonych z powodu ciężkiej postaci ostrego zapalenia trzustki, W: Streszczenia wykładów i doniesień, XI Kongres Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Pielaszek Publications, Warszawa 2004;110-111.
162. Smart S.J., Casale T.B.: TNF- α induced transendothelial neutrophil migration is Il-8 dependent. *Am. J. Physiol.*1994; 266:238-245.
163. Soper N.J., Mrunt M.L., Callery M. P.: Role of Laparoscopic Cholecystectomy in the Management of Acute Gallstone Pancreatitis. 1994; *Am. J. Surg.* Vol 167: 42-51.
164. Steer M.L.: Etiology and Pathophysiology of acute pancreatitis. W: *The pancreas Biology, Pathobiology and Diseases* (red VLW Go, E.P. Dimagno, J.D. Gardner, E. Lebenthal, H.A. Reber. G.A. Scheele). Raven Press, New York, 1993 s. 581-592.
165. Stoelben E., Nagel M., Ockert D., Quintel M., Scheibenbogen C., Klein B., Saeger H.D.: Klinische bedeutung der cytokine Il-6, Il-8 und des C-reaktiven proteins im serum von patienten mit akuter pankreatitis. *Chirurg* 1996; 67: 1231 – 1236.

166. Sugimoto M., Takada T., Yasuda H., Amano H., Yoshida M., Isaka T., Toyota N., Wada K., Takagi K.: Cytokine storm in acute pancreatitis: influence of inflammatory attack and arterial infusion therapy. *Int. Con. Ser.* 2003; 125: 183–186.
167. Szpilczyński S. Wojciech Nowopolski autor „Fabricatio hominis” (1551) pierwszego podręcznika anatomii w Polsce. Wrocław: 1977.
168. Śledziński Z.: Udział reaktywnych form tlenu w patogenezie ostrego doświadczalnego zapalenia trzustki. Praca habilitacyjna. Wydawnictwo Akademii Medycznej, Gdańsk 1996.
169. Takeyama Y., Nishikawa J., Ueda T., Hori Y., Yamamoto M., Kuroda Y.: Involvement of peritoneal macrophage in the induction of cytotoxicity due to apoptosis in ascit fluid associated with severe acute pancreatitis. *J. Surg. Res.* 1999; 82: 163-171.
170. Taniguchi T., Koido Y., Aiboshi J., Yamashita T., Suzaki S., Kurokawa A.: Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit. Care. Med.* 1999; 27 (7): 1262 – 1264.
171. Thal A.: Studies on pancreatitis. IV. The pathogenesis of bile pancreatitis. *Surg. Forum* 1954; 5: 391-394.
172. Thal A.: Studies on pancreatitis. II. Acute hemorrhagic pancreatic necrosis produced by local Schwartzman reaction, *JAMA* 1954; 155: 569-574.
173. Thal A., Brackney E: Acute pancreatic necrosis produced experimentally by the Arthus sensitization reaction. *Surgery* 1955; 37: 911-915.
174. Thal A., Mansathithaya P., Egner W.: An experimental study of bacterial pancreatitis. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1959; 103: 459.
175. Thomson S.R., Hendry W.S., McFarlane G.A., Davidson A.I.: Epidemiology and outcome of acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* 1987; 74: 398 – 401.
176. Thorpe R.: Interleukin-2. W: Mire-Sluis A., Thorpe R. Cytokines. Academic Press, San Diego, London, Boston, New York 1998; 19-27.

177. Tracey K.J., Lovrey S. F.: The role of cytokine mediators in septic shock. *Adv. Surg.* 1990; 23: 21 – 56.
178. Trapnell J.E., The natural history and prognosis of acute pancreatitis. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1966; 38: 265-287.
179. Trapnell J.E., Duncan E.H.L.: Patterns of incidence in acute pancreatitis. *Br. Med.J.* 1975; 2: 179 – 183.
180. Uhl W., Buchler M., Malferteiner P.: Pancreatic necrosis develops within four days after the acute attack. *Gastroenterology* 1991; 100A: 123-128.
181. Uhl. W., Warshaw A., Imrie C., McCay C.J., Lankisch P.G.: IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2002; 2: 565 – 573.
182. Uhl W., Müller C., Krähenbühl L., Schmid S. W., Schölzel S., Büchler M.: Acute gallstone pancreatitis, timing of laparoscopic cholecystectomy in mild and severe disease. *Surgical Endoscopy* 1999, 13: 1070 – 1076.
183. Van Laethem J.L., Marchant A., Delvaux A., Goldman M., Deviere J.: Interleukin-10 prevents necrosis in murine experimental pancreatitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 1917 – 1922.
184. Venkatesan T., Moulton J., Ulrich II Ch. D., Martin S. P.: Prevalence and predictors of severity as defined by Atlanta criteria among patient presenting with acute pancreatitis. *Pancreas* 2003; Vol 26 (2): 107 – 110.
185. Viedma J. A., Perez-Mateo M., Dominguez J. E., Carballo F.: Role of interleukin-6 in acute pancreatitis. Comparison with C-reactive protein and phospholipase A. *Gut* 1992; 33: 1264-1267.
186. Waal Malefyt de R.: Interleukin-10. W: Mire-Sluis A., Thorpe R. *Cytokines*. Academic Press, San Diego, London, Boston, New York 1998; 151-161.
187. Watson J., Kelly K., Largen M., Taylor B.A.: The genetic mapping of a defective LPS response in C3H/HeJ mice. *J.Immunol.* 1978; 120: 422 – 424.

188. Wereszczyńska-Sięmiątkowska U., Rosołowski M., Siemiątkowski A., Mroczko B., Dąbrowski A., Stężenie interleukiny 2 (IL-2) i jej rozpuszczalnego receptora (sIL-2R) w surowicy w ostrym zapaleniu trzustki [w:] Streszczenia wykładów i doniesień, XI Kongres Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Pielaszek Publications, Warszawa 2004; 107-108.
189. Wherry J.C., Pennington J.E., Wenzel R.O.: Tumor necrosis factor and the therapeutic potential of anti-tumor necrosis factor antibodies. *Crit. Care Med.* 1993; 21: 436 – 439.
190. The WHO-IUIS Nomenclature Subcommittee on Interleukin Designation. Nomenclature for secreted regulatory proteins of the immune system (interleukins). *Blood* 1992; 79: 1645 – 1646.
191. Wilson C., Heath DI., Imrie C.W.: Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring system. *Br. J. Surg.* 1990; 77: 1260 – 1264.
192. Wit R.: Procesy immunologiczne. Wzrost tkanki nowotworowej. W: Wykłady o modelowaniu w fizyce medycznej. Wydawnictwo UJ, Kraków 1994; 81 – 90.
193. Wójcik Z.: Odległe wyniki leczenia ostrego zapalenia trzustki *Gastroenterologia Pol.* 1996; 3: 324.
194. Xie M-J., Motoo Y. Su S-B., Mouri H., Sawabu N.: Induction of chemokines in Rat Pancreatic Acinar Cell Injury. *Pancreas* 2002; Vol 24 (2): 198 – 204.
195. Yoshizawa K., Naruto M., Ida N., Injection time of interleukin-6 determines fata outcome In experimental endotoxin shock. *J. Interferon Cytokine Res.* 1996; Dec 16: 995 – 1000.
196. Young J.D., Liu C.: Multiple mechanisms of lymphocyte mediated killing. *Immunol. Today* 1988; 9: 140 –144
197. Yousaf M., McCallion K., Diamond T.: Management of severe acute pancreatitis. *British Journal of Surgery* 2003; 90: 407 – 420.
198. Zajac A., Karcz D., Łukasiewicz J.: Endoskopowa papillotomia w ostrym zapaleniu trzustki. *Acta Endoscopica Polona* 1998; 1/2: 15-20.

199. Zhang Q., Ni Q., Cai D., Zhang Y, Zhang N, Hou L.: Mechanisms of multiple organ damages in acute necrotizing pancreatitis. *Chin. Med. J.* 2001; Jul 114 (7): 738 – 742.
200. Zyromski N., Murr M.M.: Evolving concepts in the pathophysiology of acute pancreatitis. *Surgery* 2003; Vol. 133 No. 3: 235-238.

Spis tabel

| | | |
|---------|---|----|
| Tab. 1 | Charakterystyka demograficzna badanych chorych | 28 |
| Tab. 2 | Stopień ciężkości schorzenia w skali Trapnella w badanej grupie chorych w chwili przyjęcia | 29 |
| Tab. 3 | Stopień ciężkości chorych w skali APACHE II w badanej grupie w chwili przyjęcia | 30 |
| Tab. 4 | Charakterystyka grupy chorych z uwzględnieniem etiologii oraz stopnia ciężkości OZT | 31 |
| Tab. 5 | Obraz USG w martwiczym i obrzękowym OZT | 34 |
| Tab. 6 | Skala Trapnella w OZT | 35 |
| Tab. 7 | Średni poziom interleukiny-1 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby | 45 |
| Tab. 8 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-1 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby | 47 |
| Tab. 9 | Średni poziom interleukiny-1 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby | 48 |
| Tab. 10 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-1 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby | 50 |
| Tab. 11 | Średni poziom interleukiny-2 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby | 51 |
| Tab. 12 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-2 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby | 53 |
| Tab. 13 | Średni poziom interleukiny-2 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby | 54 |
| Tab. 14 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-2 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby | 55 |
| Tab. 15 | Średni poziom interleukiny-6 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby | 57 |
| Tab. 16 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-6 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby | 59 |
| Tab. 17 | Średni poziom interleukiny-6 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby | 60 |
| Tab. 18 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-6 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby | 61 |
| Tab. 19 | Średni poziom interleukiny-8 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby | 63 |
| Tab. 20 | Zmiany względne średniego stężenia interleukiny-8 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby | 65 |
| Tab. 21 | Średni poziom interleukiny-8 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby | 66 |
| Tab. 22 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-8 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby | 67 |
| Tab. 23 | Średni poziom interleukiny-10 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby | 69 |
| Tab. 24 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-10 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby | 71 |

| | | |
|---------|--|----|
| Tab. 25 | Średni poziom interleukiny-10 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby | 72 |
| Tab. 26 | Zmiany względne średniego poziomu 10 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby. | 73 |
| Tab. 27 | Średni poziom interleukiny-12 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby | 75 |
| Tab. 28 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-12 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby. | 77 |
| Tab. 29 | Średni poziom interleukiny-12 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby | 78 |
| Tab. 30 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-12 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby | 79 |
| Tab. 31 | Korelacja pomiędzy średnim poziomem interleukin a stanem chorego wyrażonym skalą APACHE II | 81 |
| Tab. 32 | Korelacja pomiędzy średnim poziomem interleukin a stanem chorego wyrażonego skalą Trapnella..... | 88 |

Spis rycin

| | | |
|---------|---|----|
| Ryc. 1 | Charakterystyka demograficzna badanych chorych | 29 |
| Ryc. 2. | Stopień ciężkości schorzenia w skali Trapnella w badanej grupie chorych w chwili przyjęcia. | 30 |
| Ryc. 3 | Charakterystyka grupy chorych z uwzględnieniem etiologii oraz stopnia ciężkości OZT | 31 |
| Ryc. 4 | Średni poziom interleukiny-1 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby | 46 |
| Ryc. 5 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-1 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby | 47 |
| Ryc. 6. | Średni poziom interleukiny-1 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby | 49 |
| Ryc. 7 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-1 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby. | 50 |
| Ryc. 8 | Średni poziom interleukiny-2 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby | 52 |
| Ryc. 9 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-2 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby. | 53 |
| Ryc. 10 | Średni poziom interleukiny-2 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby | 54 |
| Ryc. 11 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-2 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby. | 56 |
| Ryc. 12 | Średni poziom interleukiny-6 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby | 58 |
| Ryc. 13 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-6 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby | 59 |
| Ryc. 14 | Średni poziom interleukiny-6 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby | 60 |

| | | |
|----------|--|----|
| Ryc. 15 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-6 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby. | 62 |
| Ryc. 16 | Średni poziom interleukiny-8 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby | 64 |
| Ryc. 17 | Zmiany względne średniego stężenia interleukiny-8 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby | 65 |
| Ryc. 18 | Średni poziom interleukiny-8 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby | 66 |
| Ryc. 19 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-8 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby. | 68 |
| Ryc. 20 | Średni poziom interleukiny-10 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby | 70 |
| Ryc. 21 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-10 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby. | 71 |
| Ryc. 22 | Średni poziom interleukiny-10 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby | 72 |
| Ryc. 23 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-10 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby. | 74 |
| Ryc. 24 | Średni poziom interleukiny-12 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem etiologii choroby | 76 |
| Ryc. 25 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-12 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem etiologii choroby. | 77 |
| Ryc. 26 | Średni poziom interleukiny-12 w ostrym zapaleniu trzustki z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby | 78 |
| Ryc. 27 | Zmiany względne średniego poziomu interleukiny-12 w czasie 7 dni hospitalizacji z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby | 80 |
| Ryc. 28. | Korelacja pomiędzy poziomem IL-6 a skalą APACHE II w grupie chorych o etiologii alkoholowej..... | 82 |
| Ryc. 29. | Korelacja pomiędzy poziomem IL-6 a skalą APACHE II w grupie chorych o etiologii kamiczej | 83 |
| Ryc. 30. | Korelacja pomiędzy poziomem IL-6 a skalą APACHE II w całej grupie chorych | 84 |
| Ryc. 31. | Korelacja pomiędzy poziomem IL-10 a skalą APACHE II w grupie chorych o etiologii alkoholowej..... | 85 |
| Ryc. 32. | Korelacja pomiędzy poziomem IL-10 a skalą APACHE II w grupie chorych o etiologii kamiczej | 86 |
| Ryc. 33. | Korelacja pomiędzy poziomem IL-10 a skalą APACHE II w całej grupie chorych | 87 |
| Ryc. 34. | Korelacja pomiędzy poziomem IL-6 a skalą Trapnella w grupie chorych o etiologii alkoholowej..... | 89 |
| Ryc. 35. | Korelacja pomiędzy poziomem IL-6 a skalą Trapnella w grupie chorych o etiologii kamiczej | 90 |
| Ryc. 36. | Korelacja pomiędzy poziomem IL-6 a skalą Trapnella w całej grupie chorych | 91 |
| Ryc. 37. | Korelacja pomiędzy poziomem IL-10 a skalą Trapnella w grupie chorych o etiologii alkoholowej..... | 92 |

| | |
|--|-----|
| Ryc. 38. Korelacja pomiędzy poziomem IL-10 a skalą Trapnella w grupie chorych o etiologii kamiczej | 93 |
| Ryc. 39. Korelacja pomiędzy poziomem IL-10 a skalą Trapnella w całej grupie chorych | 93 |
| Ryc. 40. Średni poziom interleukin w OZT o etiologii alkoholowej..... | 95 |
| Ryc. 41. Średni poziom interleukin w OZT o etiologii kamiczej..... | 97 |
| Ryc. 42. Średni poziom interleukin w postaci martwiczej OZT..... | 99 |
| Ryc. 43. Średni poziom interleukin w postaci obrzękowej OZT..... | 101 |
| Ryc. 44. Schemat przedstawiający najwyższe wartości interleukin w przebiegu OZT o etiologii alkoholowej..... | 102 |
| Ryc. 45. Schemat przedstawiający najwyższe wartości interleukin w przebiegu OZT o etiologii kamiczej | 103 |
| Ryc. 46. Schemat przedstawiający najwyższe wartości interleukin w przebiegu obrzękowego OZT..... | 104 |
| Ryc. 47. Schemat przedstawiający najwyższe wartości interleukin w przebiegu martwiczego OZT..... | 105 |

X. ANEKS



Fot. 1
Martwicze ostre zapalenie trzustki
przekrój strzałkowy przez trzustkę
(zbiory własne).



Fot. 2
Martwicze ostre zapalenie trzustki
drenaż ropnia torby sieciowej
(zbiory własne).



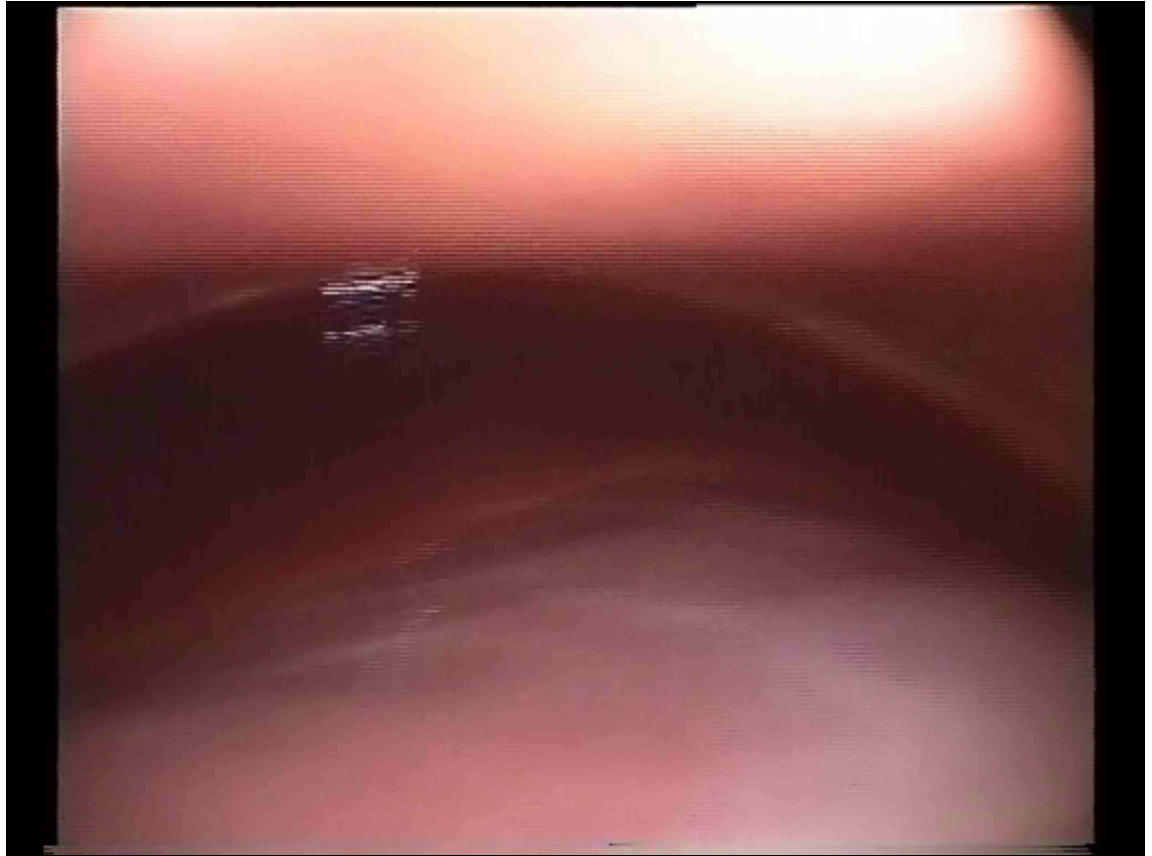
Fot. 3
Martwicze ostre zapalenie trzustki
martwica tkanek okołotrzustkowych (zbiory własne).



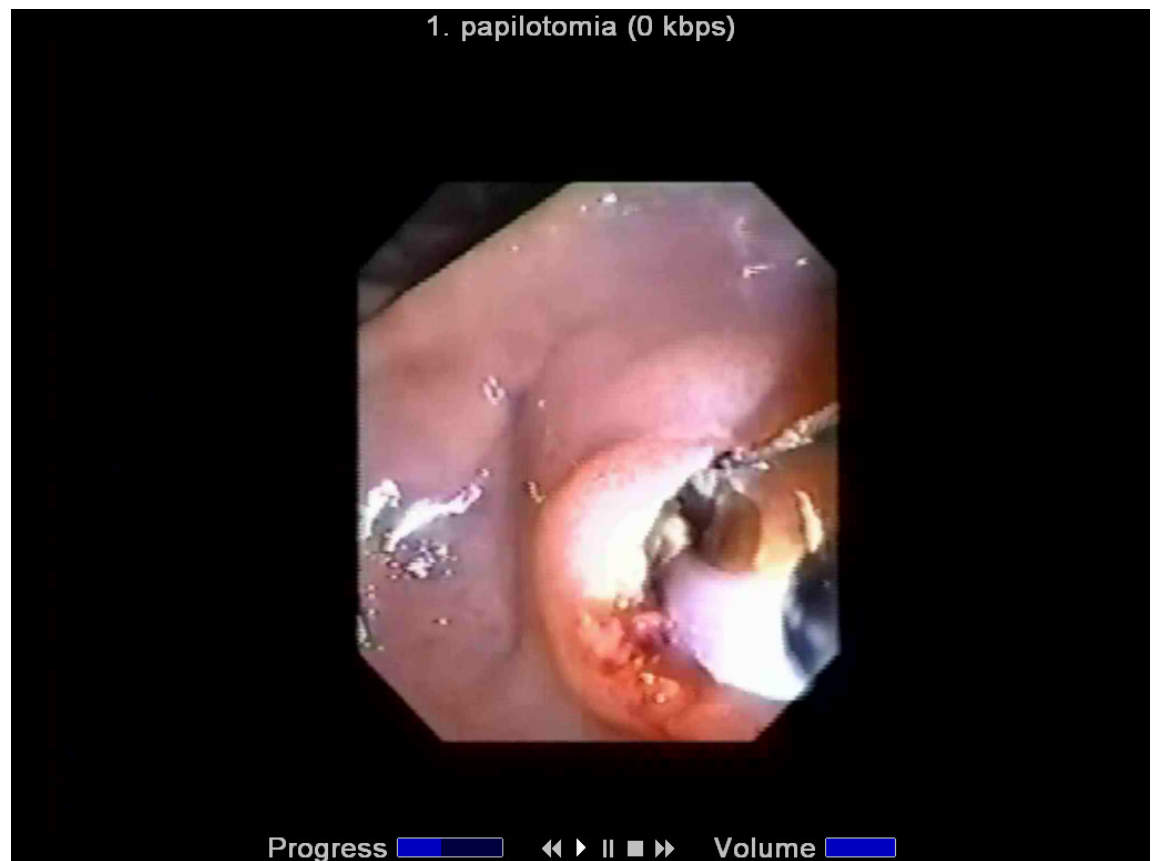
Fot. 4
Martwicze ostre zapalenie trzustki
martwica tkanek okołotrzustkowych
(zbiory własne).



Fot. 5
Obraz mydeł wapniowych
w ostrym zapaleniu trzustki
(zbiory własne).



Fot. 6
Martwicze ostre zapalenie trzustki
obecność krwisto-ropnego płynu
w jamie otrzewnej
(zbiory własne).



Fot. 7
Ostre zapalenie trzustki
papillotomia brodawki Vater
(zbiory własne).

Tabela IX. 1 część a . Ocena stopnia ciężkości choroby w skali APACHE II. (wg Bieleckiego)

| Ocenianie parametry | Wskaźniki nadmiernie wysokie | | | | | Wskaźniki nadmiernie niskie | | | | | Punkty |
|--|------------------------------|-----------|-------------|-------------|---|-----------------------------|-------------|-----------|--------------|--|--------|
| | +4 | +3 | +2 | +1 | 0 | +1 | +2 | +3 | +4 | | |
| Temperatura w odbyticy (st. C) | ponad 41 | 39 - 40,9 | 38,3 - 38,9 | 37,5 - 38,2 | | 34 - 35,9 | 32 - 33,9 | 30 - 31,9 | poniżej 29,9 | | |
| Średnie ciśnienie tętnicze (mmHg) | ponad 160 | 130-159 | 110-129 | | | | 50 - 69 | | poniżej 49 | | |
| Częstość akcji serca (1/min.) | ponad 180 | 140-179 | 130-139 | 110-129 | | 60-69 | 55-59 | 40-54 | poniżej 39 | | |
| Częstość oddechu (1/min.) | ponad 50 | 35-49 | | 25-34 | | 10 do 11 | 6 do 9 | | poniżej 5 | | |
| A-aPO2 | ponad 500 | 350-499 | 200-349 | | | | | | | | |
| PaO2 (mmHg) | | | | | | 61-70 | | 55-60 | poniżej 55 | | |
| pH tętnicze | ponad 7,7 | 7,6-7,69 | 7,5-7,59 | | | | 7,25 -7,32 | 7,16-7,24 | poniżej 7,16 | | |
| HCO3 w surowicy (mmol/L) | ponad 52 | 41-51,9 | 31-40,9 | 27-30,9 | | 22-23,9 | 18-21,9 | 15-17,9 | poniżej 15 | | |
| Na w surowicy (mEq/l) | ponad 180 | 170-179 | 155-169 | 150-154 | | | 120-129 | 111-119 | poniżej 110 | | |
| K w surowicy (mEq/l) | pow. 7 | 6 - 6,9 | | 5,5-5,9 | | 3-3,4 | 2,5-2,9 | | poniżej 2,5 | | |
| Kreatynina w surowicy (mg/100ml) | pow. 3,5 | 2-3,4 | 1,5-1,9 | | | | poniżej 0,6 | | | | |
| Hematokryt (%) | pow.60 | | 50-59,9 | 46 -49,9 | | | 20-29,9 | | poniżej 20 | | |
| Leukocytoza (x10 ³ /mm ³) | pow.40 | | 20-39,9 | 15-19,9 | | | 1 - 2,9 | | poniżej 1 | | |

Razem A =

Tabela IX. 1 część b

Ocena śpiączki w skali Glasgow

| Otwieranie oczu | | Odpowiedź słowna | |
|------------------------|---|-------------------------|---|
| samoistna | 4 | dobra orientacja | 5 |
| na żądanie | 3 | niejasna | 4 |
| pod wpływem bólu | 2 | majacząca | 3 |
| brak reakcji | 1 | niezrozumiała | 2 |
| Wybrano (a) | | brak odpowiedzi | 1 |
| | | wybrano [c] | |

Odpowiedź motoryczna

| | |
|----------------|---|
| samoistna | 6 |
| na żądanie | 5 |
| dostosowana | 4 |
| niedostosowana | 3 |
| wyprostna | 2 |
| brak reakcji | 1 |
| Wybrano (b) | |

Razem B = 15 - (a + b + c)

Ocena wieku

| | |
|------------|---|
| <44 lat | 0 |
| 45-54 lata | 2 |
| 55-64 lata | 3 |
| 65-74 lata | 5 |
| >75 lat | 6 |

Razem C

Ocena wynikająca z wcześniejszych schorzeń układowych

przewlekła niewydolność wątroby
niewydolność układu krążenia (NYHA IV)
przewlekła niewydolność oddechowa
przewlekła niewydolność nerek wymagająca dializ
zaburzenia odporności organizmu

Przy tych schorzeniach dodajemy 2 punkty jeżeli chory był operowany planowo
w przypadku zabiegu nagłego dodajemy 5 punktów

Razem D

Ocena APACHE II = A + B + C + D

Wykaz skrótów i terminów stosowanych w pracy

| | |
|---------------|--|
| ACTH | adrenocorticotropic hormone adrenokortykotropina |
| AIDS | acquired immunodeficiency syndrome zespół nabytego niedoboru odporności |
| ALI | acute lung injury ostre uszkodzenie płuc |
| APACHE | acute physiology and chronic health evaluation score |
| APC | antigen presenting cells komórki prezentujące antygen |
| ARDS | acute respiratory dysfunction syndrom zespół ostrej niewydolności oddechowej |
| BAC | biopsja aspiracyjna cienkoigłowa |
| CARS | compensatory anti-inflammatory response syndrome kompensacyjny zespół odpowiedzi przeciwzapalnej |
| CRF | corticotropic releasing factor czynnik uwalniający kortykoidy |
| EGF | epidermal growth factor naskórkowy czynnik wzrostu |
| ELISA | enzyme-linked immunosorbent assay |
| EUS | endoscopic ultrasonography |
| EWCP | endoskopowa wsteczna cholangiopankreatografia |
| GH | growth hormone hormon wzrostu |
| GM-CSF | granulocyte macrophage colony-stimulating factor czynnik stymulujący kolonie granulocyтарno-makrofagowe |
| IFN | interferon |
| IL | interleukina |
| IL-1Ra | antagonista receptora IL-1 |

| | |
|-----------------|---|
| LH | luteinizng hormone hormon luteinizujący |
| LPS | lipopolisacharyd |
| MAP | milde acute acute pancreatitis ożt o lekkim przebiegu |
| MOF | multiple organ failure zespół niewydolności wielonarządowej |
| NGF | nerve growth factor czynnik wzrostu nerwów |
| OZT | ostre zapalenie trzustki |
| PAF | platelet activating factor czynnik aktywujący płytki krwi |
| PDGF | platelet derived growth factor płytkopochodny czynnik wzrostu |
| SAP | severe acute pancreatitis ożt o ciężkim przebiegu |
| SIRS | systemic inflammatory response syndrom zespół uogólnionej reakcji zapalnej |
| TGF-beta | transforming growth factor transformujący czynnik wzrostu |
| TNF | tumor necrosis factor czynnik martwicy nowotworów |
| TSH | thyroid stimulating hormone hormon tyreotropowy |