

\*Urszula Wereszczyńska-Sięmiątkowska<sup>1</sup>, Andrzej Siemiątkowski<sup>2</sup>

## Mediatory procesu zapalnego i koagulopatii w ostrym zapaleniu trzustki – wybrane zagadnienia

## Mediators of inflammatory and coagulation processes in acute pancreatitis – selected issues

<sup>1</sup>Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Kierownik Kliniki: prof. dr. hab. med. Andrzej Dąbrowski

<sup>2</sup>Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Kierownik Kliniki: dr hab. med. Andrzej Siemiątkowski

### Streszczenie

W ciężkim ostrym zapaleniu trzustki (OZT) miejscowa, jak i uogólniona reakcja zapalna jest wyrazem interakcji między aktywowanymi komórkami śródbłonkowymi a leukocytami, płytkami krwi i komórkami tucznyymi oraz uwolnionymi z nich mediatorami. Narastająca nieadekwatna i niewłaściwie skierowana odpowiedź zapalna prowadzi w formie systemowego zapalenia (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*, SIRS) i koagulopatii do rozwoju niewydolności narządowej w OZT. Ważną rolę odgrywają w tym procesie cytokiny prozapalne (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-18), których aktywność prowadzi do przełamania kompensacyjnej odpowiedzi przeciwzapalnej (*Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome*, CARS) związanej z potencjalnie przeciwzapalnymi cytokinami (IL-10, IL-2, IL-4, IL-1ra) oraz cząsteczki adhezyjne odpowiedzialne za selektywną rekrutację subpopulacji krążących leukocytów do miejsca zapalenia. Wczesne uruchomienie kaskady śródbłonkowych czynników krzepnięcia, szczególnie aktywacja czynnika tkankowego, jest integralną składową tego procesu. W niniejszym opracowaniu przedstawiono opublikowane wyniki badań własnych.

Słowa kluczowe: ostre zapalenie trzustki, cytokiny, cząsteczki adhezyjne, czynnik tkankowy

### Summary

In the severe form of acute pancreatitis (AP) both, local and systemic inflammatory response reflects the interaction between activated endothelial cells (ECs) and leucocytes, thrombocytes, mast cells and released by them mediators. Increasing inadequate and not properly orientated inflammatory response, in the form of systemic inflammation (SIRS) and coagulopathy, leads to the development of multiorgan insufficiency in AP. A salient role in this process is attributed to proinflammatory cytokines (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-18), whose activity leads to impairment of the compensatory antiinflammatory response syndrome (CARS), dependent of the antiinflammatory cytokines (IL-10, IL-2, IL-4, IL-1ra), and adhesive molecules accountable for selective recruitment of circulating leukocytes subpopulations to the inflammation site. The early commencement of endothelial coagulation factors cascade, especially tissue factor (TF) activation, is an integral component of this process. In this review the published results of the authors' studies have been presented.

Key words: acute pancreatitis, cytokines, adhesion molecules, tissue factor

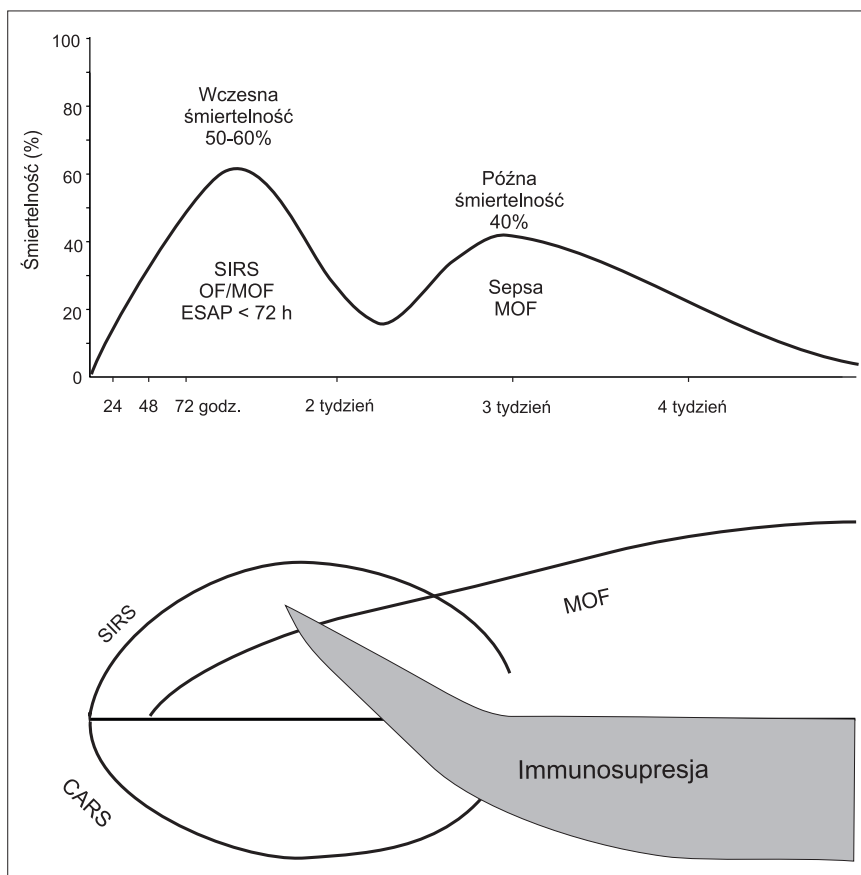
Ostre zapalenie trzustki (OZT) jest chorobą, która u progu XXI wieku, w jej ciężkiej postaci, nadal jest źródłem znaczącej chorobowości i śmiertelności. Całkowita śmiertelność w OZT wynosi 6-10%, wykazując tendencję zniżkową, co wiąże się z ustaleniem pewnych zasad postępowania, jednakże przy martwicy jałowej wzrasta do 10%, przy martwicy zakażonej do 25%, zaś współistnienie niewydolności narządowej zwiększa śmiertelność do 50% (1, 2, 3, 4).

**W przebiegu ciężkiej postaci OZT występują dwa okresy zwiększonej śmiertelności** (ryc. 1). Okres wczesny, tj. w ciągu pierwszych 7-10 dni od początku choroby, z około 60% śmiertelnością, spowodowaną wczesną i przetrwałą niewydolnością narządową, uwarunkowaną obecnością zespołu uogólnionej reakcji zapalnej (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*, SIRS) i, jak ostatnio wykazano, bakteriemii, która stwierdzana była u 50% pacjentów. Okres późny, po upływie 3-4 tygodni od początku choroby, ze śmiertelnością sięgającą 40%, związany jest z różnie długim

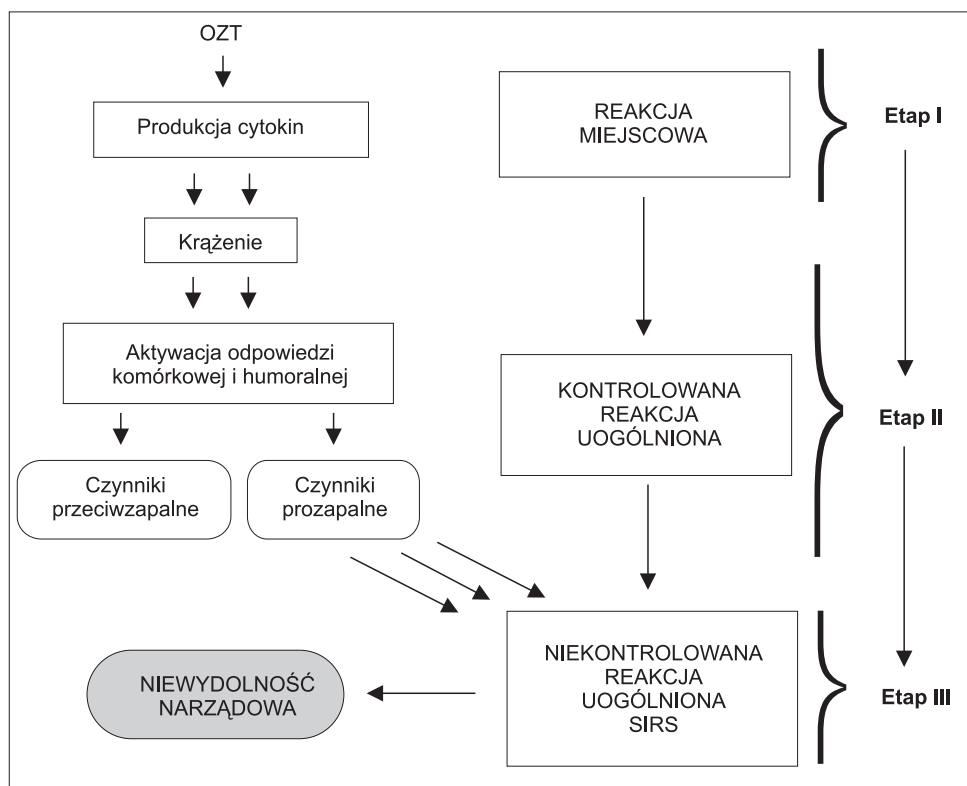
okresem supresji immunologicznej sprzyjającej rozwojowi powikłań infekcyjnych, sepsy z wtórną niewydolnością wielonarządową (2, 4, 5).

Jednym z najistotniejszych ogniw patogenezy i rozwoju ostrego zapalenia trzustki jest proces interakcji między krążącymi komórkami krwi a śródbłonkiem naczyniowym zarówno miejscowo w trzustce, jak i systemowo w odległych narządach. Po raz pierwszy H. Rinderknecht (6) już 1988 roku zwrócił uwagę na znaczenie nadmiernej aktywacji leukocytów w patofizjologii OZT, rozpoczynając cykl badań poszerzających wiedzę o mediatorach odpowiedzi zapalnej i immunologicznej w tej chorobie. Pomostem w rozumieniu zależności pomiędzy leukocytami a komórkami śródbłonkowymi w OZT było sformułowanie przez Bone'a w 1992 roku pojęcia zespołu uogólnionej reakcji zapalnej (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*, SIRS) (7). W zaproponowanej przez Bone'a trójstopniowo przebiegającej reakcji zapalnej, SIRS jest ostatnim etapem naturalnie wzbudzonej odpowiedzi organizmu na uszkodzenie, tj. po wyzwoleniu mediatorów miejscowo w fazie pierwszej, następnie przenikaniu ich w ograniczonych i kontrolowanych ilościach do krążenia w fazie drugiej, w trzeciej następuje przełamanie mechanizmów regulujących z masywnym wzbudzeniem i uwolnieniem mediatorów do krążenia (ryc. 2).

**W ostrym zapaleniu trzustki uszkodzenie komórki pęcherzykowej trzustki, związane z procesem przedwczesnej aktywacji proenzymów trzustkowych z dominującą rolą tripsyny i zaburzeniem spolaryzowanego procesu wydzielniczego, leży u podstawy patomechanizmu uszkodzenia i rozwoju martwicy mięszu trzustki oraz aktywacji i uwolnienia licznych mediatorów prozapalnych**, m.in. jak reaktywnych postaci tlenu (RPT), czynnika aktywującego płytki krwi (*Platelet Activating Factor*, PAF), tlenku azotu (NO), leukotrienów (np. LTB<sub>4</sub>), układu humoralnego kinin, fibrynolizy, krzepnięcia i dopełniacza (8, 9, 10, 11, 12). W obecności mediatorów procesu zapalnego dochodzi do aktywacji bytujących makrofagów, komórek tucznych oraz do selektywnej rekrutacji subpopulacji leukocytów i nacieku podścieliska łącznotkankowego trzustki przez neutrofile, monocyty/makrofagi i limfocyty, które po aktywacji wraz z aktywowanymi komórkami śródbłonkowymi stają się kolejnym źródłem mediatorów nasilającym i podtrzymującym proces zapalny (12, 13, 14, 15). W wyniku masywnej reakcji immunologiczno-zapalnej w trzustce, w obecności cytokin prozapalnych (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-18) dochodzi do przełamania kompensacyjnej odpowiedzi przeciwzapalnej (*Compensatory Antiinflammatory*



Ryc. 1. Dwa okresy zwiększonej śmiertelności w ostrym zapaleniu trzustki. ESAP – wczesne ciężkie ostre zapalenie trzustki (*early severe acute pancreatitis*), OF – niewydolność narządowa (*organ failure*), MOF – niewydolność wielonarządowa (*multiorgan failure*), SIRS – zespół uogólnionej reakcji zapalnej (*systemic inflammatory response syndrome*), CARS – zespół kompensacyjnej odpowiedzi przeciwzapalnej (*compensatory antiinflammatory response syndrome*).



Ryc. 2. Schemat zespołu uogólnionej reakcji zapalnej (*systemic inflammatory response syndrome*).

Response Syndrome, CARS) związanej z uwalnianiem cytokin potencjalnie przeciwzapalnych: interleukina 10 (IL-10), interleukina 2 (IL-2), interleukina 4 (IL-4), antagonist receptoru interleukiny 1 (IL-1ra) i przejścia miejscowej odpowiedzi zapalnej w trzustce w zapalenie ogólnoustrojowe (SIRS). Zwiększenie przepuszczalności i uszkodzenie śródbłoka naczyniowego jest morfologicznym wykładnikiem SIRS. Zatem narastająca, nieadekwatna i niewłaściwie skierowana odpowiedź zapalna prowadzi w formie systemowego zapalenia i koagulopatii do rozwoju niewydolności narządowej w OZT (ryc. 3) (9, 10, 15, 16, 17).

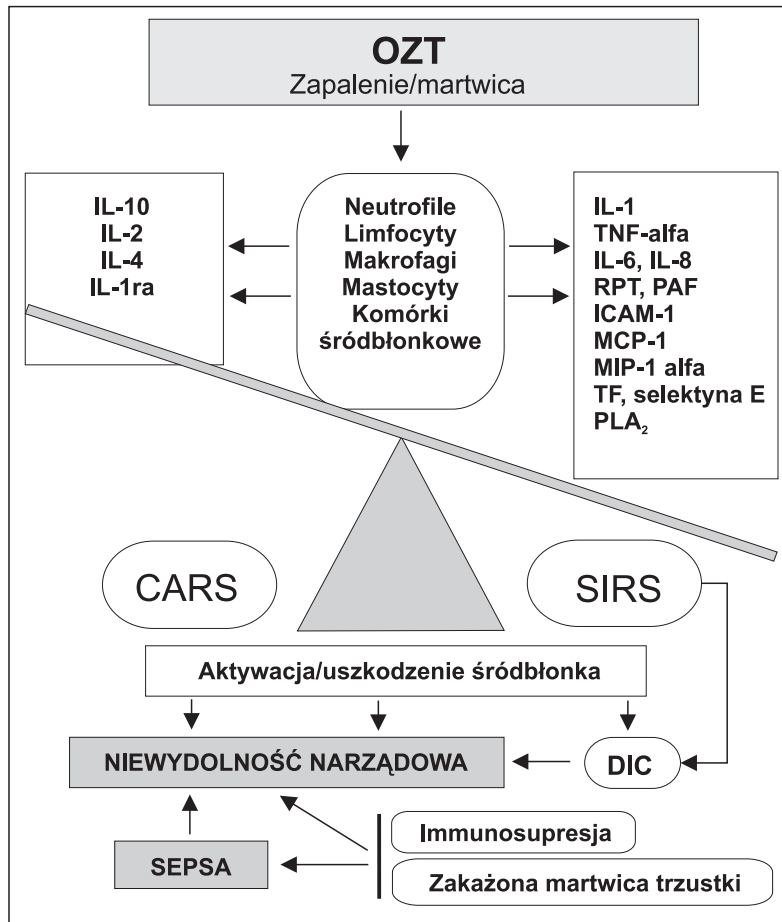
Wyniki badań ostatniej dekady dotyczące patogeny OZT w dużym stopniu ugruntowały już miejsce i znaczenie cytokin i cząsteczek adhezyjnych jako dynamicznego ogniwa w tym procesie. Natomiast coraz szersza jest wiedza dotycząca roli czynników krzepnięcia w rozwoju SIRS i koagulopatii w OZT. Większe zrozumienie zależności między tymi mediatorami umożliwiły badania wskazujące, iż w bardzo wczesnej fazie rozwoju OZT stwierdza się aktywację prozapalnych czynników transkrypcyjnych, tj. jądrowego czynnika transkrypcyjnego –  $\kappa$ B (*Nuclear Factor- $\kappa$ B*, NF $\kappa$ B/Rel), białka aktywującego-1 (*Activating Protein-1*, AP-1), aktywowanych stresem kinaz, tj. kinazy aktywowanej mitogenami (*Mitogen-Activated Protein Kinase*, MAPK), kinazy JUN (*c-Jun Amino-Terminal Kinase*). NF- $\kappa$ B jest pierwotnym regulatorem ekspresji genów wielu prozapalnych mediatorów, tj. cytokin (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-8, IL-18), cząsteczek przylegania (selektyna E, ICAM-1) i czynnika tkankowego (TF) (15, 17, 18, 19, 20, 21).

#### CYTOKINY I CZĄSTECZKI ADHEZYJNE W OSTRYM ZAPALENIU TRZUSTKI

Cytokiny i cząsteczki adhezyjne są ważnymi modulatorami odpowiedzi immunologiczno-zapalnej zarówno we wczesnym, jak i późnym okresie OZT.

**Spśród cytokin najwcześniej uwalnianymi mediatorami zapalenia w OZT są czynnik martwicy nowotworu (TNF $\alpha$ ) i interleukina 1 (IL-1).** TNF $\alpha$  i IL-1 działają wzajemnie synergistycznie, jak również z interleukiną 2 (IL-2) i interleukiną 6 (IL-6), oraz chemotaktycznie i aktywująco na neutrofile, monocyty i makrofagi. Biorąc pod uwagę aktywność biologiczną TNF $\alpha$  i IL-1 oraz fakt, iż są uwalniane w OZT nie tylko w trzustce, ale również w wątrobie, płucach i śledzionie, cytokiny te zostały uznane głównymi czynnikami inicjującymi zarówno miejscową, jak i uogólnioną reakcję zapalną oraz ważnymi mediatorami rozwoju niewydolności wielonarządowej w tej chorobie (12, 15, 17).

IL-6 jest cytokiną prozapalną produkowaną przez fagocyty jednojądrowe i komórki śródbłonne w odpowiedzi na stymulację IL-1 i TNF $\alpha$ . Jest cytokiną dobrze scharakteryzowaną w OZT jako pierwotny czynnik wzbudzający produkcję białek ostrej fazy w wątrobie i wczesny wskaźnik prognostyczny stopnia ciężkości OZT. W badaniach własnych (ryc. 4) stwierdzaliśmy w pierwszych trzech dobach od chwili przyjęcia z namiennie najwyższe stężenie IL-6 w surowicy chorych z ciężką postacią OZT w odniesieniu do grupy kontrolnej, łagodnej postaci OZT oraz pacjentów z ostrymi nietrzustkowymi chorobami zapalnymi jamy brzusznej (OZNT). Równocześnie w przeprowadzonej analizie ROC w pierwszym dniu hospitalizacji wykazano, że IL-6 podobnie do se-



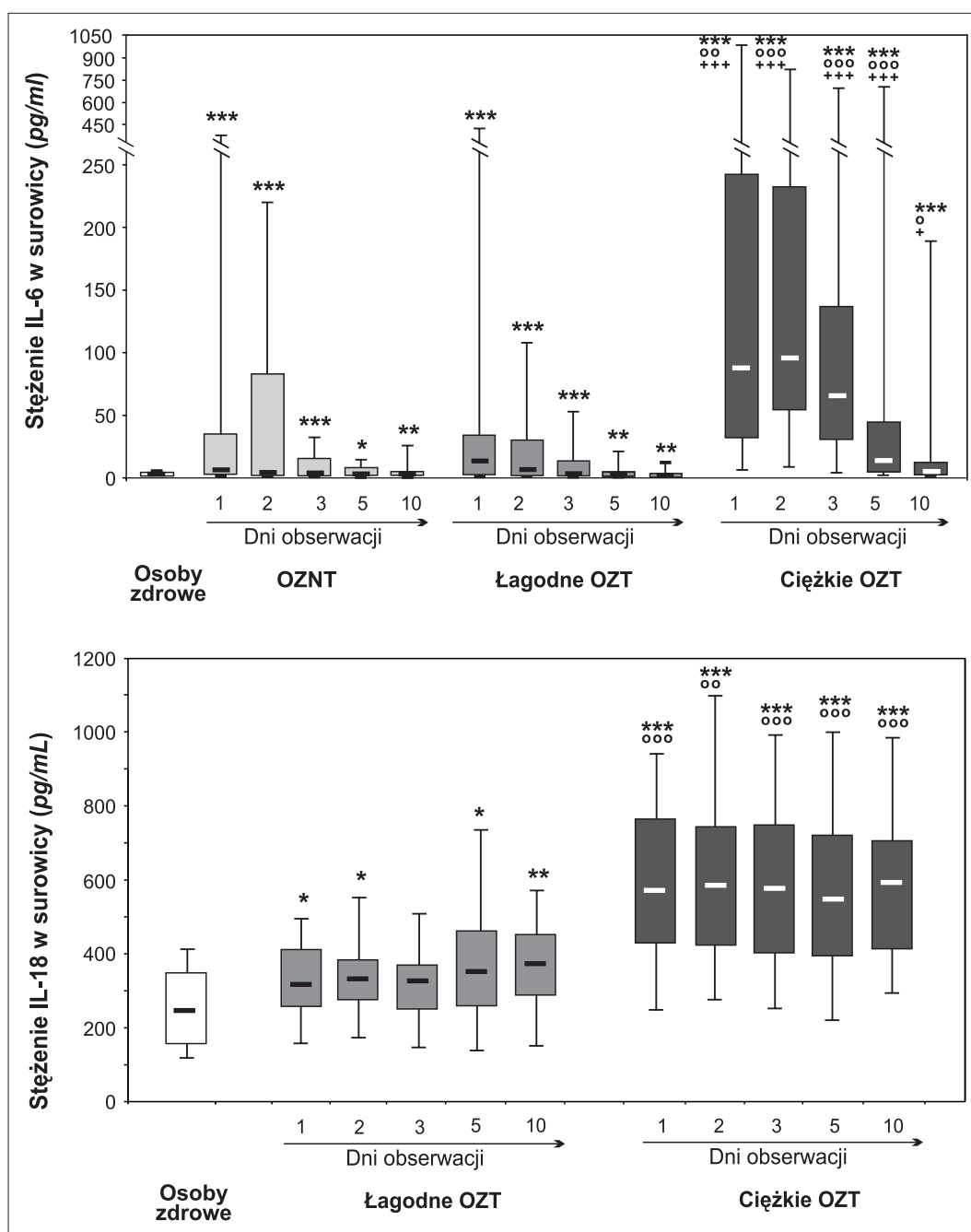
Ryc. 3. Patogeneza ostrego zapalenia trzustki.

SIRS – zespół uogólnionej reakcji zapalnej (*systemic inflammatory response syndrome*), CARS – zespół kompensacyjnej odpowiedzi przeciwzapalnej (*compensatory antiinflammatory response syndrome*).

lektyny E i elastazy neutrofilów ma wysoką zgodność prognostyczną w przepowiadaniu ciężkości OZT (9).

Cytokina budząca zainteresowanie z uwagi na właściwości immunomodulacyjne w OZT jest interleukina 18 (IL-18) uwalniana przez liczne komórki w obecności endotoksyny i cytokin (IL-1, TNF i IL-10). IL-18 stymuluje pośredniczoną przez limfocyty Th1 i limfocyty B odpowiedź immunologiczną, zwiększając ochronę przed infekcją. IL-18 pobudza także syntezę i uwalnianie z neutrofilów i monocytów wielu cytokin (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-13), w tym chemokin (IL-8, białka chemotaktycznego dla monocytów-1 (*monocyte chemoattractant protein*, MCP-1), białka zapalnego makrofagów-1 $\alpha$  (*macrophage inflammatory protein*, MIP-1 $\alpha$ ). Ponadto pobudza ekspresję cząsteczek adhezyjnych na komórkach śródbłonkowych, między innymi selektyny E, cząsteczek adhezji międzykomórkowej-1 (*intercellular adhesion molecule-1*, ICAM-1) i cząsteczek adhezji komórkowej naczyń-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1). W badaniach własnych (ryc. 4) stwierdziliśmy od pierwszego dnia obserwacji w surowicy chorych z martwiczym OZT znamienne wyższe stężenia IL-18 w stosunku do tych z łagodną postacią i osób zdrowych, wskazując, że

IL-18 jest wczesnie uwalniana w przebiegu OZT oraz może odgrywać kluczową rolę w odpowiedzi zapalnej i immunologicznej, szczególnie w ciężkiej postaci tej choroby (10, 16). U pacjentów z OZT Rau i wsp. (22) wykazali również znamienne najwyższe stężenia IL-18 w surowicy chorych z ciężką postacią OZT. Znamienne wyższe stężenie IL-18 w ciężkiej postaci OZT może odzwierciedlać uwolnienie IL-18 zmagazynowanej w dużych ilościach w komórkach, szczególnie w makrofagach i komórkach Kupffera oraz powstawanie aktywnej IL-18 z jej formy prekursorowej (proIL-18) w obecności kaspazy-1, kaspazy-4 i występującej zewnątrzkomórkowo proteiny 3 (10, 16, 21). Wprawdzie stwierdzono korzystny wpływ hamowania aktywności kaspazy-1 na ograniczanie liczby powikłań i poprawę przeżywalności w przebiegu doświadczalnego OZT (23), co inni autorzy potwierdzali, badając krew zdrowych osób i pacjentów z urazami, jednak u pacjentów z sepsą inhibitor kaspazy-1 nie wpływał na uwalnianie IL-18 (24). To sugerowało alternatywny mechanizm uwalniania IL-18 w przebiegu sepsy, co może mieć również miejsce w martwiczym OZT z obecnością powikłań wielonarządowych. Fakty te pokazują złożony i jeszcze niewyjaśniony mechanizm uwalniania biologicznie aktywnej IL-18 w OZT oraz wyrażają plejotropizm tej cytokiny. Ostatnio proponuje się pomiar IL-18 w



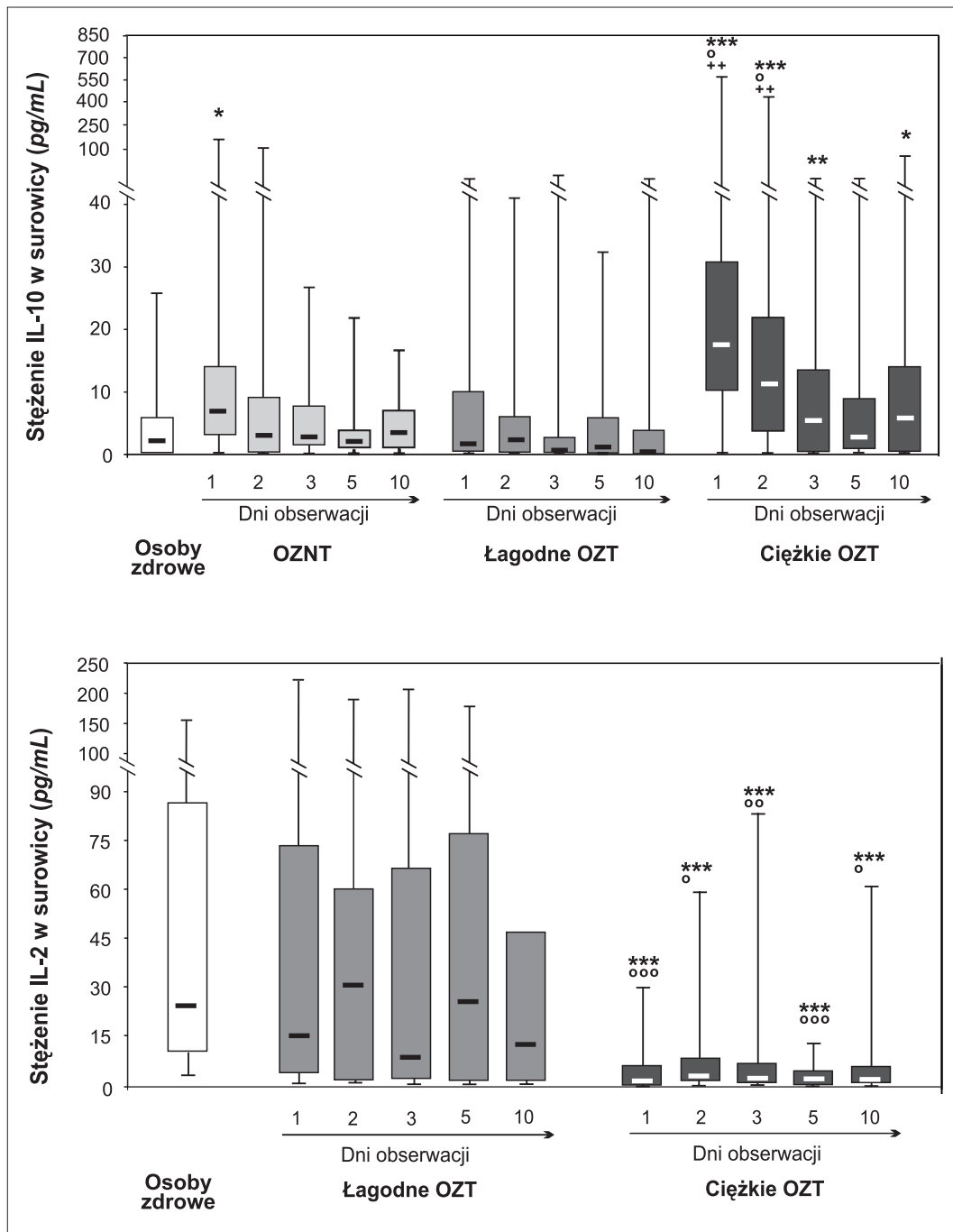
Ryc. 4. Stężenie interleukiny 6 (IL-6) w surowicy u pacjentów z łagodnym i ciężkim ostrym zapaleniem trzustki oraz w grupie pacjentów z OZNT, ostrymi zapalnymi nietrzustkowymi chorobami jamy brzusznej (9) i stężenie interleukiny 18 (IL-18) w surowicy u pacjentów z łagodnym i ciężkim ostrym zapaleniem trzustki (10).

surowicy jako wczesnego markera odpowiedzi zapalnej w OZT (10, 15, 25).

Duże znaczenie w modulowaniu przebiegu OZT przypisuje się interleukinie-10 (IL-10), potencjalnie przeciwzapalnej cytokinie, która hamuje wytwarzanie innych limfokin, monokin (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12), chemokin (MIP-1 $\alpha$ , IL-8) przez monocyty/makrofagi, neutrofile i limfocyty, nadtlenu wodoru i NO przez makrofagi, stymuluje produkcję IL-1ra przez aktywowane makrofagi oraz wzbudza ekspresję selektywny E na komórkach śródbłonkowych, jednocześnie ograniczając przyleganie do nich leukocytów. IL-10 jest też czynnikiem chemotaktycznym dla limfocytów

T CD4+ i supresorowym dla limfocytów T CD4+, hamującym migrację komórek T w odpowiedzi na IL-8 (12, 15, 17).

Wyniki badań stężenia IL-10 w surowicy krwi pacjentów z OZT jak dotąd nie są jednoznaczne. U chorych z ciężkim OZT wykazaliśmy (ryc. 5) po znamienym wzroście stężenia IL-10 w surowicy w ciągu pierwszych 2 dni obserwacji, dramatyczne obniżenie stężenia tej cytokiny, co może być wtórne do masywnej, niepołamanej odpowiedzi zapalnej u tych chorych. Interesującym i wymagającym dalszych badań jest fakt ponownego, znamienego wzrostu stężenia IL-10 w



Ryc. 5. Stężenie interleukiny 10 (IL-10) w surowicy u pacjentów z łagodnym i ciężkim ostrym zapaleniem trzustki oraz ową grupie pacjentów z OZNT ostrymi zapalnymi nietrzustkowymi chorobami jamy brzusznej (9) i stężenie interleukiny 2 (IL-2) w surowicy u pacjentów z łagodnym i ciężkim ostrym zapaleniem trzustki (26).

surowicy w dziesiątym dniu obserwacji (9). IL-10 stanowi zatem ważny element endogennej sprężyny zwrotnego kontrolującego przebieg reakcji immunologiczno-zapalnej, stanowiąc ramię kompensacyjnej odpowiedzi przeciwzapalnej.

Głównym regulatorem prawidłowej odpowiedzi immunologicznej organizmu jest interleukina 2 (IL-2). Aktywuje ona monocyty, rekrutuje aktywowane limfocyty T CD4+ i reguluje ich prawidłową interakcję z monocytami. W doświadczalnym martwiczym OZT stwierdzono znaczące zmniejszenie proliferacji monocytów z prawie

całkowitym zahamowaniem produkcji IL-2 już w 3 dniu choroby. W martwiczym OZT upośledzenie funkcji układu immunologicznego związane było z obniżeniem m.in. produkcji IL-2, szczególnie przez komórki przyjelitowej tkanki limfatycznej (12, 15, 17). Wykazał się natomiast statystycznie niższe stężenie IL-2 w surowicy pacjentów z ciężką postacią OZT (ryc. 5) zarówno w stosunku do osób zdrowych, jak i pacjentów z łagodną postacią OZT podczas całej 10-dniowej obserwacji, przy równoczesnym znacząco wyższym stężeniu rozpuszczalnego recep-

tora IL-2 (sIL-2R) w surowicy chorych z ciężkim OZT, co może wskazywać na wczesne zaburzenia odpowiedzi immunologicznej w przebiegu ciężkiej postaci tej choroby (26).

Odpowiedzią na uwolnione cytokiny jest selektywna rekrutacja subpopulacji krążących leukocytów do miejsca zapalenia. W procesie tym nieodłącznym ogniwem są cząsteczki adhezyjne biorące udział w inicjowaniu procesu toczenia się, przylegania i migracji leukocytów przez śródbłonek naczyń. **Wśród nich szczególną rolę odgrywają: w grupie selektyn – selektyna E (CD62E), zaś cząsteczek immunoglobulinopodobnych – ICAM-1 CD56).**

Selektyna E ulega ekspresji na powierzchni komórek śródbłonkowych w obecności cytokin prozapalnych (TNF- $\alpha$ , IL-1), endotoksyny czy stresu oksydacyjnego oraz wzbudzana jest przez IL-10, chociaż w sposób powolny, słabiej wyrażony niż po stymulacji TNF $\alpha$ , ale długotrwały. Ze względu na występowanie selektyny E wyłącznie na aktywowanych komórkach śródbłonkowych i krótki okres półtrwania w surowicy, stężenie rozpuszczalnej formy selektyny E (sES) jest uważane za biochemiczny wyznacznik stopnia aktywacji lub uszkodzenia śródbłonka naczyniowego.

W badaniach własnych u chorych z ciężką postacią OZT stwierdzono znamienne wyższe stężenie sES w surowicy (ryc. 6) w stosunku do wartości w łagodnej postaci tej choroby już w pierwszym dniu hospitalizacji, zaś znamienne najwyższe stężenia sES w surowicy obserwowano podczas całej obserwacji w ciężkiej postaci OZT z zakażoną martwicą trzustki (9) sugerując rozległą aktywację i uszkodzenie śródbłonka naczyniowego w ciężkich postaciach OZT. Pozostaje to zgodne z ostatnio opublikowanymi wynikami badań cząsteczek adhezyjnych u pacjentów z OZT (27).

Cząsteczka adhezji międzykomórkowej-1 (ICAM-1) bierze udział w procesie ścisłej adhezji leukocytów do śródbłonka. ICAM-1 występuje przede wszystkim na komórkach śródbłonkowych, leukocytach i komórkach nabłonkowych, wykazując wzrost ekspresji po stymulacji cytokinami (TNF $\alpha$ , IL-1) i endotoksyną. W OZT aktywacja ICAM-1 była zwiększona w trzustce i płucach, co może wpływać na specyfikę uszkodzeń narządowych w OZT. Najwyższe stężenie rozpuszczalnej formy ICAM-1 (sICAM-1) w osoczu stwierdzano w ciężkim OZT z zakażoną martwicą trzustki (ryc. 6) (28). Ponadto stwierdzono, iż stężenie sICAM-1 w osoczu koreluje ze stopniem ciężkości i obecnością powikłań w OZT (27).

Hipercytokinemia i nadmierna ekspresja cząsteczek adhezyjnych modulują specyficzną, selektywną oraz osobniczo uwarunkowaną rekrutację subpopulacji krążących leukocytów do miejsc zapalenia. Dąbrowski i wsp. (13, 14) wykazali we krwi obwodowej u pacjentów z ciężką postacią OZT już w pierwszej dobie redukcję całkowitej liczby limfocytów T, limfocytów B z następnym wzrostem do wartości prawidłowych w kolejnych

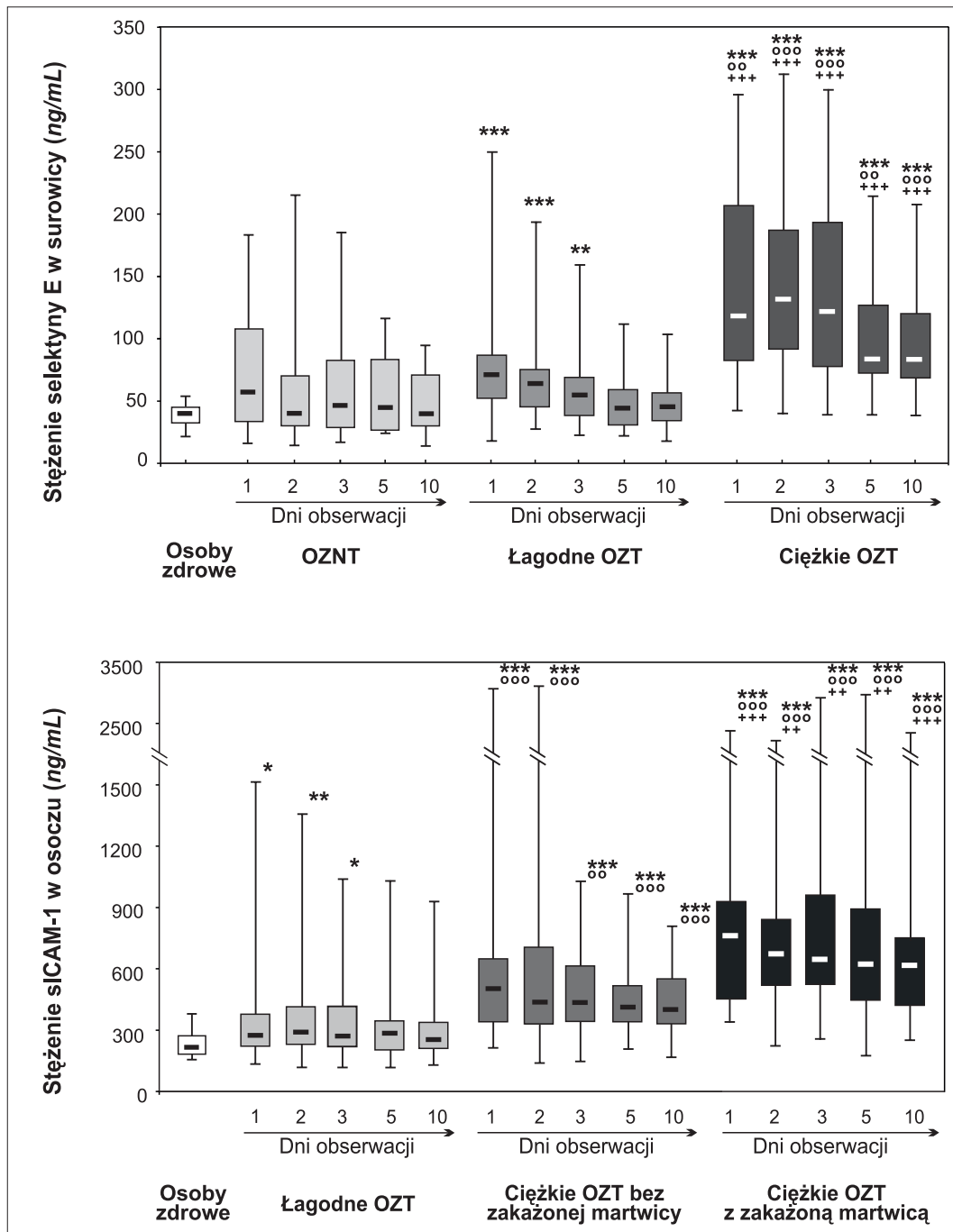
dniach. Analizując subpopulację limfocytów T wykazano znamienne obniżenie liczby limfocytów T, CD4+ w obu postaciach OZT, przy czym redukcja limfocytów T CD4+ w ciężkim OZT utrzymywała się do 30 dnia obserwacji. Liczba krążących limfocytów T CD8+ obniżała się znamienne w ciężkim OZT do 5 dnia, powracając do wartości stwierdzanych w grupie kontrolnej w 10 dniu i ponownie obniżając się w 30 dniu obserwacji. Limfocyty krwi obwodowej pacjentów z ciężkim OZT wykazywały znamienne wzrost ekspresji receptorów CD25/IL-2R $\alpha$ , CD54/ICAM-1 oraz narastanie ekspresji CD95/Fas-R/Apo-1 białka receptorowego odgrywającego istotną rolę w inicjowaniu apoptozy.

#### CZYNNIK TKANKOWY I JEGO INHIBITOR W OSTRYM ZAPALENIU TRZUSTKI

Wyjątkowa lokalizacja komórek śródbłonkowych pozwala z jednej strony ograniczać reakcję zapalną do miejsc uszkodzenia, z drugiej zaś, komórki śródbłonkowe stają się jednym z głównych propagatorów uogólnionego zapalenia. Zatem śródbłonek naczyniowy jawi się jako główny narząd efektorowy odpowiedzi zapalnej, sprzęgający biorące w nim udział komórki i tkanki, a wczesne uruchomienie kaskady śródbłonkowych czynników krzepnięcia jest integralną i logiczną składową miejscowej i uogólnionej reakcji zapalnej. Ostatnio stawiane jest pytanie: czy SIRS w przebiegu OZT jest wynikiem zależnego od czynnika tkankowego (*Tissue Factor*, TF) związku między procesem krzepnięcia i procesem zapalnym?

**W świetle współczesnych poglądów TF jest odpowiedzialny za aktywację kaskady krzepnięcia, rozpoczynając ją, a jednocześnie, pobudzając receptory aktywowane przez proteazy i wzbudzając ekspresję cząsteczek adhezyjnych, wpływa na rozwój systemowej odpowiedzi zapalnej (29, 30).** TF jest glikoproteiną z domeną zewnątrzkomórkową, segmentem przezbłonowym i końcem cytoplazmatycznym. Syntetyzowany jest w komórkach warstwy podśródbłonkowej naczyń i uwalniany po ich uszkodzeniu, zaś w komórkach śródbłonkowych i monocytach po stymulacji cytokinami, endotoksyną i składnikiem C5a komplementu (20, 29, 30). TF aktywuje układ krzepnięcia w obecności czynnika VII i wapnia. Aktywacja krzepnięcia pojawia się z chwilą wytworzenia kompleksu TF z aktywowanym allosterycznie częścią VII, tj. TF/VIIa. Kompleks TF/VIIa aktywuje ograniczone ilości czynników X i IX, prowadząc do generacji trombiny i formowania skrzepu. Etap ten może być we wczesnej fazie hamowany przez inhibitor zależnej od TF drogi aktywacji krzepnięcia (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*, TFPI) (29, 30).

Po raz pierwszy wykazaliśmy (ryc. 7), iż profil stężeń TF w osoczu pacjentów z OZT jest wyraźnie różny w zależności od stopnia ciężkości choroby i tak, w łagodnej postaci OZT znamienne wzrost stężenia antygeny TF (TF:Ag) w osoczu stwierdzono tylko w 1 dniu hospitalizacji, u chorych z ciężkim OZT bez



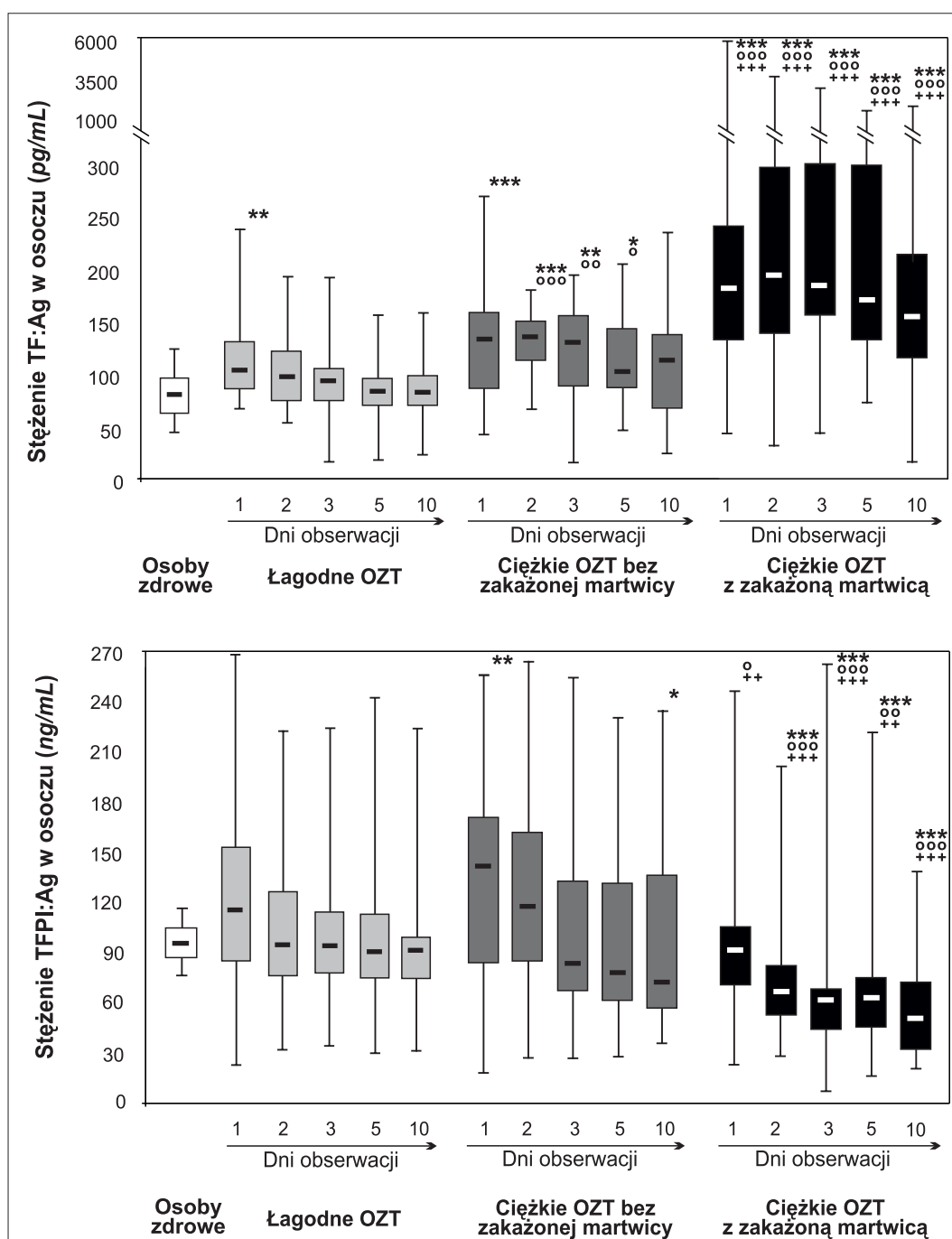
Ryc. 6. Stężenie selektyny E (sES) w surowicy u pacjentów z łagodnym i ciężkim ostrym zapaleniem trzustki oraz w grupie pacjentów z OZNT ostrymi zapalnymi nietrzustkowymi chorobami jamy brzusznej (9) i stężenie cząsteczki adhezji międzykomórkowej-1 (sICAM-1) w osoczu u pacjentów z łagodnym, ciężkim ostrym zapaleniem trzustki i ciężkim ostrym zapaleniem trzustki z zakażoną martwicą trzustki (28).

cech zakażenia martwicy trzustki znamienne wzrost stężenia TF:Ag wykazano w ciągu pierwszych 5 dni i przewyższał on zarówno wartości w grupie kontrolnej, jak i chorych z łagodną postacią OZT, natomiast u pacjentów z ciężką postacią OZT z zakażoną martwicą trzustki podczas całej obserwacji stężenia TF:Ag znamienne przewyższały wartości stwierdzane w pozostałych formach OZT. Może to odzwierciedlać źródła TF w OZT, tj. maszyną aktywację/uszkodzenie komórek śródbłonkowych z ekspresją na ich powierzchni TF

wraz z obszarem łożyska naczyniowego płuc i nerek, pogłębionego przez miejscową ekspresję TF na monocytach/makrofagach w ciężkiej postaci OZT. Podobnie wysokie stężenie TF:Ag stwierdzono w surowicy pacjentów z alkoholowym OZT (31).

Stężenie antygeny inhibitora zależnej od TF drogi aktywacji krzepnięcia (TFPI; TFPI:Ag) w osoczu u pacjentów z ciężkim septycznym OZT było od 2 dnia obserwacji znamienne niższe zarówno w odniesieniu do wartości kontrolnych, jak i stwierdzanych w





Ryc. 7. Stężenie czynnika tkankowego (TF:Ag) w osoczu u pacjentów z łagodnym i ciężkim ostrym zapaleniem trzustki oraz ciężkim ostrym zapaleniem trzustki z zakażoną martwicą trzustki (28). Stężenie inhibitora zależnej od TF drogi aktywacji krzepnięcia (TFPI:Ag) w osoczu u pacjentów z łagodnym i ciężkim ostrym zapaleniem trzustki oraz ciężkim ostrym zapaleniem trzustki z zakażoną martwicą trzustki (28).

łagodnej i ciężkiej postaci OZT z jałową martwicą trzustki (ryc. 7). Można przypuszczać, iż TFPI, który w warunkach fizjologicznych we wczesnym etapie hamuje aktywność TF/FVIIa, jest względnie niezdolny do zablokowania zależnej od TF aktywacji układu krzepnięcia w ciężkim OZT, szczególnie z zakażoną martwicą trzustki (28). Natomiast w ciężkim OZT bez zakażenia martwicy trzustki w pierwszych dniach obserwacji osoczowe stężenie TFPI:Ag było znacznie wyższe, podobnie do opisywanych zmian

wyższego stężenia TFPI:Ag w osoczu u pacjentów z martwiczym OZT i niewydolnością narządową (32).

W OZT już we wczesnej fazie choroby aktywacja komórek śródbłonkowych łączy odpowiedź komórek zapalnych i układu krzepnięcia w jeden proces miejscowej i ogólnoustrojowej reakcji zapalnej. Śródbłonek naczyń jest zatem potężnym narządem efektorowym miejscowej i systemowej reakcji zapalno-immunologicznej w OZT, stanowiąc aktywną barierę lub otwarte, dynamiczne wrota modulujące odpowiedź organizmu na uszkodzenie.

## PIŚMIENNICTWO

1. Frossard J-L, Steer M, Pastor C M: Acute pancreatitis. *Lancet* 2008; 371: 143-52.
2. Fu Ch-Y, Yeh Ch-N, Hsu J-T et al.: Timing of mortality in severe acute pancreatitis: Experience from 643 patients. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1966-69.
3. Tonsi AF, Bacchion M, Crippa S et al.: Acute pancreatitis at the beginning of the 21<sup>st</sup> century: The state of the art. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2945-59.
4. Lankisch PG: Natural course of acute pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38: 494-8.
5. Beger HG, Rau BM: Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol* 2007; 14: 5043-51.
6. Rinderknecht H: Fatal pancreatitis: a consequence of excessive leukocyte stimulation? *Int J Pancreatol* 1988; 3: 105-112.
7. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al.: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-1655.
8. Dąbrowski A, Gabryelewicz A: Oxidative stress – an early phenomenon characteristic of acute experimental pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1992; 12: 193-199.
9. Wereszczyńska-Sięmiątkowska U, Dąbrowski A, Siemiątkowski A et al.: Serum profiles of E-selectin, interleukin-10, interleukin-6 and oxidative stress parameters in patients with acute pancreatitis and non-pancreatic acute abdominal pain. *Pancreas* 2003; 26: 144-152.
10. Wereszczyńska-Sięmiątkowska U, Mroczko B, Siemiątkowski A et al.: The importance of interleukin 18, glutathione peroxidase and selenium concentration changes in acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 642-650.
11. Wereszczyńska-Sięmiątkowska U, Długosz JW, Siemiątkowski A et al.: Lysosomal activity of pulmonary alveolar macrophages in acute experimental pancreatitis in rats with reference to positive PAF-antagonist (BN 52021) effect. *Exp Toxic Pathol* 2000; 52: 119-125.
12. Bhatia M, Wrong FL, Cao Y et al.: Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2005; 5: 132-144.
13. Pietruczuk M, Dąbrowska M I, Wereszczyńska-Sięmiątkowska U, Dąbrowski A: Alteration of peripheral blood lymphocyte subsets in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5344-51.
14. Dąbrowski A, Osada J, Dąbrowska MI, Wereszczyńska-Sięmiątkowska U: Monocyte subsets and natural killer cells in acute pancreatitis. *Pancreatol* 2008; 8: 126-34.
15. Wereszczyńska-Sięmiątkowska U, Siemiątkowski A: Rola układu immunologicznego w ostrym zapaleniu trzustki – znaczenie cytokin i cząsteczek przylegania. *Med Sci Rev* 2002; 1: 84-90.
16. Wereszczyńska-Sięmiątkowska U, Mroczko B, Siemiątkowski A: Serum profiles of interleukin-18 in different severity forms of human acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1097-1102.
17. Wereszczyńska-Sięmiątkowska U, Kamiński K: Rola cytokin i cząsteczek przylegania w ostrym zapaleniu trzustki. *Gastroenterol Pol* 2000; 7: 319-323.
18. Dąbrowski A, Tribiño I, Dąbrowska MI et al.: Activation of mitogen-activated protein kinases in different models of pancreatic acinar cell damage. *Z Gastroenterol* 2000; 38: 469-81.
19. Guzman EA, Rudnicki M: Intricacies of host response in acute pancreatitis. *Am College Surg* 2006; 202: 509-19.
20. Kakafika A, Papadopoulos V, Mimidis K, Mikhailidis DP: Coagulation, platelets and acute pancreatitis. *Pancreas* 2007; 34: 15-20.
21. Wereszczyńska-Sięmiątkowska U, Kosel J, Siemiątkowski A: Właściwości biologiczne interleukiny 18. *Pol Merk Lek* 2004; XVI, 93: 279-81.
22. Rau B, Baumgart K, Paszkowski AS et al.: Clinical relevance of caspase-1 activated cytokines in acute pancreatitis: high correlation of serum interleukin-18 with pancreatic necrosis and systemic complications. *Crit Care Med* 2001; 29: 1556-62.
23. Paszkowski AS, Rau B, Mayer JM et al.: Therapeutic application of caspase 1/interleukin-1 $\beta$ -converting enzyme inhibitor decreases the death rate in severe acute experimental pancreatitis. *Ann Surg* 2002; 235: 68-76.
24. Oberholzer A, Feilner A, Hentze H et al.: Sepsis after severe injury interrupts caspase-dependent processing of interleukin-18. *J Trauma* 2000; 49: 11-17.
25. Daniel P, Leśniowski B, Jasińska A et al.: Usefulness of assessing circulating levels of resistin, ghrelin, and IL-18 in alcoholic acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2982-7.
26. Wereszczyńska-Sięmiątkowska U, Siemiątkowski A, Mroczko B et al.: Serum interleukin 2 (IL-2) and its soluble receptor (sIL-2R) concentrations in patients with severe form of acute pancreatitis (AP). *GUT* 2003; 52 (Suppl VI) A9.
27. Pezzilli R, Corsi M, Barassi A et al.: Serum adhesion molecules in acute pancreatitis. *Pancreas* 2008; 37: 36-41.
28. Siemiątkowski A, Wereszczyńska-Sięmiątkowska U, Borkowski J, Dąbrowski A: Coagulation factors and adhesion molecules of endothelial origin in the different severity forms of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2004; 4 (Suppl): 157.
29. Levi M, Cate H, Van der Poll T: Endothelium: interface between coagulation and inflammation. *Crit Care Med* 2002; 30 (Suppl): 20-224.
30. Doshi SN, Marmur JD: Evolving role of tissue factor and its pathway inhibitor. *Crit Care Med* 2002; 30: 241-250.
31. Sawa H, Ueda T, Takeyama Y et al.: Elevation of plasma tissue factor levels in patients with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 575-81.
32. Yasuda T, Ueda T, Kamei K et al.: Plasma tissue factor pathway inhibitor levels in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2009; 44: 1071-79.

otrzymano/received: 10.01.2011  
zaakceptowano/accepted: 22.02.2011

Adres/address:

\*Urszula Wereszczyńska-Sięmiątkowska  
Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych UMB  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-276 Białystok  
tel.: (85) 746-82-34, fax: (85) 746-85-06  
e-mail: uwersiem@umwb.edu.pl