

*Joanna Osada, Milena Dąbrowska

Zaburzenia nieswoistej i swoistej odporności komórkowej w ostrym zapaleniu trzustki

The alterations of non-specific and specific cellular immunity in acute pancreatitis

Zakład Diagnostyki Hematologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Milena Dąbrowska

Streszczenie

Ostre zapalenie trzustki (OZT) jest miejscowym stanem zapalnym, prowadzącym do groźnych powikłań narządowych. Niewydolność wielonarządowa i sepsa towarzysząca późnej fazie OZT o ciężkim przebiegu, sprzyjają dużej śmiertelności. Ocena ryzyka rozwinięcia ciężkiej postaci ostrego zapalenia trzustki ma więc istotne znaczenie dla poprawy efektywności leczenia.

Komórki immunologiczne odgrywają istotną rolę zarówno w patogenezie ostrego zapalenia trzustki, jak również w rozwoju powikłań miejscowych i ogólnoustrojowych. Regulacja funkcji tych komórek mogłaby umożliwić ograniczenie nasilenia objawów klinicznych i zapobiegać powikłaniom w przebiegu ciężkiej postaci OZT.

W pracy przedstawiono aktualną wiedzę na temat odporności komórkowej u chorych z ostrym zapaleniem trzustki. Dane dotyczące statusu neutrofilów, monocytów i limfocytów w odpowiedzi immunologicznej chorych z ostrym zapaleniem trzustki mogą dostarczyć użytecznych wskazówek diagnostycznych i prognostycznych. Mogą być również istotne dla opracowania skuteczniejszych strategii terapeutycznych.

Słowa kluczowe: ostre zapalenie trzustki, neutrofile, monocyty, limfocyty

Summary

Acute pancreatitis represents a local inflammatory disorder with severe systemic consequences. Multiple organ failure and sepsis in the late phase contribute to the high mortality of severe acute pancreatitis. In order to optimize therapy, it is crucial to recognize patients at risk of developing severe acute pancreatitis.

Variety of immunocytes are involved in the process of pancreatitis as well as in the systemic spread of disease leading to severe organ dysfunction. Control of their function could be an important strategy for improvement of the clinical outcome in severe acute pancreatitis.

The review focuses on the current knowledge about human cellular immunity in acute pancreatitis. The informations about status of neutrophils, monocytes and lymphocytes in the inflammatory cascade in pancreatitis, may provide clues for valuable predictors of disease severity or markers for progression of acute pancreatitis, as well as strategies for treatment improvement.

Key words: acute pancreatitis, neutrophils, monocytes, lymphocytes

WSTĘP

Ostre zapalenie trzustki (OZT) jest stanem zapalnym, który inicjuje kaskadę zdarzeń immunologicznych, wpływających nie tylko na patogenezę, lecz także na sam przebieg choroby (1, 2). Obecnie powszechnie akceptuje się fakt, że bezpośrednią przyczyną zapalenia trzustki jest aktywacja enzymów trawiennych w obrębie komórek pęcherzykowych. Proces zapalny, zwykle ograniczony do tkanki trzustkowej, u 20-30% chorych obejmuje tkanki okołotrzustkowe, a nawet odległe narządy (3, 4).

Wskaźnik śmiertelności w OZT jest wciąż wysoki – wynosi średnio 5-15%, przy czym w łagodnej postaci nie przekracza 1%, zaś u chorych z ciężkim przebiegiem wzrasta do 10-30% (1, 4). U 10-15% chorych duża aktywność cytokin prozapalnych prowadzi do rozwoju zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS – *systemic inflammatory response syndrom*), związanej z niewydolnością wielonarządową (MOF – *multiple organ failure*) i często piorunującym przebiegiem OZT (5-7). Przewaga SIRS nad odpowiedzią przeciwzapalną ustroju, naturalnie stymulowaną uszkodzeniem, prowa-

dzi do rozwoju wczesnych powikłań narządowych, a w następstwie do niewydolności układu oddechowego, sercowo-naczyniowego, wątroby i nerek (8, 9, 10).

Podczas gdy aktywacja proenzymów trawiennych wewnątrz komórek pęcherzykowych jest głównym mechanizmem patologicznym uszkodzenia samej trzustki (1, 11-14), uwolnienie mediatorów zapalenia odgrywa kluczową rolę w ewolucji choroby (15). Apoptoza lub martwica komórek, stres oksydacyjny, nieodwracalne upośledzenie mikrokrążenia, a w konsekwencji niedotlenienie i martwica tkanki dodatkowo komplikują przebieg choroby, wyzwalając zapalenie ogólnoustrojowe (5, 16, 17). W 40-70% przypadków zmienione martwiczo tkanki ulegają zakażeniu, a śmiertelność wzrasta do 50% (18, 19). Przyczyną zakażeń jest translokacja bakterii ze światła przewodu pokarmowego do krwi i dalej do narządów zmienionych martwiczo i niedokrwnionych, głównie trzustki i otaczających ją tkanek. Wykazano, że nasilenie martwicy trzustki koreluje z ciężkością OZT (3).

Kluczową rolę w patogenezie odpowiedzi zapalnej odgrywają mediatory zapalenia, w tym TNF- α (*tumour necrosis factor-alpha*), IL-1, IL-6, IL-8, PAF (*platelet activating factor*), GRO- α /CINC (*growth related oncogene- α cytokine – induced neutrophil chemoattractant*), MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein 1*) oraz molekuly adhezyjne: ICAM-1 (*intracellular adhesion molecule 1*) i selektyny (1, 3, 12, 16, 20). Za jeden z ważniejszych elementów w patogenezie OZT uważa się aktywację czynnika jądrowego kapa B (NF κ B – *nuclear factor kappa B*). Następnym jego aktywacji jest natychmiastowa produkcja cytokin zapalnych, wzrost sekwestracji leukocytów i przyspieszenie apoptozy komórek trzustkowych, co ostatecznie prowadzi do uogólnionej odpowiedzi zapalnej (1). Istnieje hipoteza, że apoptoza komórek pęcherzykowych trzustki jest mechanizmem chroniącym ten narząd przed rozwojem martwicy (9, 21).

Jakkolwiek złożona jest etiologia zapalenia trzustki, to odpowiedź immunologiczna jest podobna, niezależnie od przyczyny OZT. Łączy skutki wzmożonej odpowiedzi zapalnej i hiperstymulacji układu immunologicznego z immunosupresją, zwiększającą ryzyko powikłań infekcyjnych, MOF i śmierci (1, 22). Z supresją układu immunologicznego jest w szczególności związana ciężka postać OZT, wiktana ogólnoustrojową odpowiedzią zapalną wskutek „sztormu cytokinowego”. IL-1, TNF- α , TGF- β (*transforming growth factor-beta*) oraz wolne rodniki indukują apoptozę komórek, co pogłębia upośledzenie funkcji układu immunologicznego, a w konsekwencji prowadzi do infekcji obumarłej tkanki trzustkowej i tkanek około-trzustkowych (9, 10, 12, 21).

O ile udział cytokin w przebiegu OZT jest szeroko opisywany, to rola odpowiedzi komórkowej jest słabo poznana. Wiadomo, że uwolnienie enzymów trawiennych z uszkodzonych komórek trzustki inicjuje chemotaksję i aktywację komórek zapalnych. Charakterystyczna jest wczesna infiltracja tkanek objętych za-

paleniem przez granulocyty obojętnochłonne, a w następstwie – przez makrofagi i limfocyty T. Aktywowane makrofagi i neutrofile są głównym źródłem cytokin IL-1 i TNF- α (9, 23), wpływających także na przepuszczalność naczyń włosowatych, ekstrakwazację i migrację leukocytów do komórek narządów odległych od trzustki, w tym płuc i nerek (1, 9).

W 1978 roku po raz pierwszy zaobserwowano pośledzenie odporności komórkowej w przebiegu OZT (24).

KOMÓRKI ODPORNOŚCI NIESWOISTEJ W OZT

Neutrofile

Nagromadzenie i aktywacja granulocytów obojętnochłonnych w miejscu zapalenia, a w rezultacie – uwalnianie enzymów proteolitycznych z ziarnistości azurofilnych i swoistych, oraz produkcja wolnych rodników tlenowych odgrywają centralną rolę w rozwoju zarówno miejscowych, jak i ogólnoustrojowych powikłań w OZT (6, 25). Za pierwotne przyczyny uszkodzenia tkanek, indukowanego przez granulocyty, uznaje się cykl oksygenazy ksantynowej oraz wybuch tlenowy (6, 26). Mechanizmem inicjującym MOF i wczesnym wskaźnikiem ciężkości choroby (w tym rozwoju martwicy) jest uwolnienie elastazy granulocytarnej (6, 8, 10). Również poziom mieloperoksydazy (MPO) we krwi okazał się zależny od stopnia ciężkości OZT i stężenia cytokin prozapalnych (27). Już w pierwszym dniu obserwacji stwierdzono znamienne podwyższoną aktywność MPO u chorych z ciężką postacią OZT. Zwiększony poziom surowiczej MPO wiązał się również z rozwojem powikłań ze strony układu oddechowego (27).

Istotą wygaszenia reakcji zapalnej, w której uczestniczą neutrofile jest ich apoptoza, a w następstwie fagocytoza komórek apoptotycznych (28). Hiperstymulacja układu immunologicznego, obserwowana w wyniku stanu zapalnego lub urazu, oraz produkcja cytokin pozapalnych aktywują neutrofile, sprzyjając ich adherencji do ściany drobnych naczyń i niekontrolowanego „wybuchu tlenowego” (10). Jednocześnie hamują apoptozę neutrofilów, co wykazano u chorych z ciężką sepsą (9). Opóźnienie tempa apoptozy jest postrzegane jako zjawisko sprzyjające podtrzymaniu reakcji zapalnej. Neutrofile izolowane z krwi pacjentów z OZT wykazywały znamienne opóźnioną spontaniczną apoptozę, a osłabienie zdolności do programowanej śmierci było szczególnie znamienne w ciężkiej postaci choroby (29, 30). Stwierdzono również, że indukcja apoptozy granulocytów wiąże się z ograniczeniem nasilenia stanu zapalnego (1, 25). Wykazano także, że zastosowanie surowicy antyneutrofilowej istotnie obniżyło stopień destrukcji tkanek w OZT (9). Eliminacja granulocytów obojętnochłonnych zmniejszyła nasilenie objawów we wczesnej fazie choroby i wiązała się ze zwiększoną

liczbą apoptotycznych, a nie martwiczych komórek pęcherzykowych, w późniejszym stadium eksperymentalnego zapalenia trzustki (9). Mechanizmy apoptozy neutrofilów stanowią obecnie intrygujący cel badań, skupiających się na nowych strategiach terapeutycznych w chorobach zapalnych z dominującą komponentą neutrofilową.

Monocyty i makrofagi

Podobnie jak granulocyty o jądrze podzielonym, mononuklearne komórki fagocytyjące odgrywają istotną rolę w odpowiedzi nieswoistej i są zaangażowane w ostre i przewlekłe reakcje zapalne (20, 31). We krwi chorych z OZT obserwowano istotnie wyższą liczbę monocytów w porównaniu do osób zdrowych (20). Wykazano także zwiększoną ekspresję cząstki ICAM-1 (CD54) na powierzchni monocytów, co koreluje z procesem różnicowania monocytów do makrofagów oraz zdolnością ich wiązania do śródbłonna naczyń. O aktywacji monocytów u chorych z OZT świadczy również zwiększenie ekspresji CD25 i CD69 (20).

Główne funkcje monocytów, włączając fagocytozę, prezentację antygenów i produkcję cytokin, są pośredniczone przez określone struktury powierzchniowe, takie jak receptor Fc dla IgG, receptor dla dopełniacza CR1, receptor dla IL-2 (IL-2R, CD25) czy β -integryny i antygen CD14. W prezentacji antygenów, kluczową rolę odgrywają cząsteczki HLA-DR, inicjujące proliferację limfocytów T pomocniczych i odpowiedź swoistą.

U chorych z OZT, już w momencie przyjęcia do szpitala, większość badaczy obserwuje istotne obniżenie liczby HLA-DR-dodatnich monocytów, jak również zmniejszenie gęstości cząstek HLA-DR na ich powierzchni (20, 23, 31). Obniżenie ekspresji HLA-DR na powierzchni monocytów jest interpretowane jako kompensacja przeciwwapalna w odpowiedzi na stymulację prozapalną. Wpływ reakcji pro- i przeciwwapalnych na ekspresję HLA-DR wydaje się być indukowany przez ten sam mechanizm wewnątrzkomórkowy (31). W świetle badań eksperymentalnych można przypuszczać, że początkowa supresja monocytów obserwowana w OZT jest pośredniczona przez IL-10, w drodze fizjologicznego mechanizmu, mającego na celu ograniczenie późniejszej aktywacji limfocytów T.

Większość danych literaturowych dotyczących związku między zmniejszoną liczbą HLA-DR-dodatnich monocytów lub obniżoną ekspresją tego antygenów a stopniem ciężkości OZT wskazuje na istnienie istotnej korelacji. Gotzinger i wsp. zauważyli, że odsetek monocytów z ekspresją HLA-DR był znacząco niższy u chorych z ciężką postacią OZT (32). Podobnie Yu i wsp. stwierdzili, że ekspresja HLA-DR obniżała się wraz ze stopniem ciężkości OZT, a powrót do normy był zdecydowanie wolniejszy u chorych z ciężkim przebiegiem choroby (31). Richter i wsp. nie zaobserwowali w momencie hospitalizacji istotnej zależności między niską ekspresją HLA-DR a punktową oceną ciężkości OZT, ale wykazali, że eks-

presja tego antygenów normalizowała się w pierwszych dniach leczenia jedynie u chorych z łagodną postacią choroby (33).

Powszechnie wiadomo, że monocyty z niską ekspresją HLA-DR są stosunkowo mało podatne na stymulację (*deactivation and immunoparesis*), co zwiększa ryzyko powikłań infekcyjnych. Badania potwierdziły, że pacjenci z ciężką postacią OZT mają obniżoną odpowiedź proliferacyjną limfocytów na stymulację mitogenem oraz wysokie stężenie cytokin pro- i przeciwwapalnych (31). Wiadomo również, że u chorych z OZT wykazano ujemną korelację między ekspresją HLA-DR a stężeniem IL-6 i białka C-reaktywnego (CRP) (34). Podobną zależność obserwowano z prozapalną IL-6 i IL-8 w przebiegu sepsy, a z przeciwwapalną IL-10 w urazach i oparzeniach (34, 35). Dlatego przedłużające się w czasie obniżenie ekspresji HLA-DR na monocytach lub ponowne obniżenie ekspresji HLA-DR w trakcie trwania choroby są kojarzone z powikłaniami septycznymi i złym rokowaniem (31). Kylanpaa-Back i wsp. stwierdzili, że odsetek HLA-DR-dodatnich monocytów był niski lub obniżał się gwałtownie podczas obserwacji przede wszystkim u pacjentów z OZT, u których występowała dysfunkcja narządów (36). Także Mentula i wsp. zauważyli, że niska ekspresja antygenów HLA-DR, wykryta we wczesnym etapie OZT lub pogłębiająca się gwałtownie, może wskazywać na rozwój dysfunkcji narządów (34). Niektóre źródła literaturowe sugerują, że niski odsetek HLA-DR-dodatnich monocytów może być wiarygodnym wskaźnikiem predykcyjnym dla rozwoju sepsy u pacjentów z OZT (37).

KOMÓRKI ODPORNOŚCI SWOISTEJ

Limfocyty

W odróżnieniu od makrofagów i granulocytów obojętnochnych, ocena populacji limfocytów w OZT nie była jak dotąd przedmiotem systematycznych badań, a nieliczne dane nie są jednoznaczne (38, 39).

U chorych z OZT obserwuje się istotne zmniejszenie całkowitej liczby krążących limfocytów, a badacze są zgodni, że deficyt tych komórek jest większy w ciężkiej postaci choroby (40, 41). Wielkość deficytu całkowitej liczby limfocytów ze stopniem ciężkości choroby powiązano już w 1985 r. (42). Co więcej, liczba limfocytów u chorych z powikłaniami infekcyjnymi okazała się znacząco niższa niż u chorych bez powikłań (9, 20, 40, 43). Obniżona, w chwili diagnozy, liczba limfocytów T we krwi obwodowej chorych na OZT powracała do normy po wyzdrowieniu. We wczesnym okresie zapalenia trzustki obniżenie liczby limfocytów T i B jest proporcjonalne, ale w zaawansowanym okresie ciężkiego OZT deficyt limfocytów B okazał się istotnie większy (20, 40).

Zaburzenia swoistej odporności komórkowej w OZT są przez wielu badaczy wiązane z nasileniem apoptozy. Wzmocniona apoptoza występuje w tkance limfoidalnej podczas sepsy i uszkodzeń termicznych, stąd

jest wysoce prawdopodobne, że obniżenie liczby limfocytów we krwi obwodowej w OZT jest następstwem ich apoptozy. Założono, że apoptoza komórek krwi obwodowej jest mechanizmem samoograniczającym postęp choroby (1, 9).

Limfocyty T stanowią populację o zróżnicowanych funkcjach i niejednorodnym fenotypie antygenowym. Limfocyty Th (pomocnicze) mają na swojej powierzchni antygen CD4, a limfocyty Ts (supresorowe/cytotoksyczne) – antygen CD8 (38). Aktywowane limfocyty wykazują powierzchniową ekspresję cząstek CD69 i CD25, które są receptorami dla IL-2 i wczesnymi markerami aktywacji (44). Produkują określone cytokiny, a ich profil pozwala na wyodrębnienie czynnościowych subpopulacji: T_{H1} – wytwarzającej IL-2 i interferon- γ , T_{H2} – produkującej IL-4 i IL-5 oraz limfocytów T regulatorowych (Treg) produkujących IL-10 i TGF- β . Limfocyty T odgrywają główną rolę w regulacji odpowiedzi zarówno komórkowej, jak i humoralnej (38, 39).

Nie ma pełnej zgodności co do zmian ilościowych subpopulacji limfocytów T u chorych z OZT. Obserwano obniżenie zarówno liczby limfocytów T CD4+, jak i CD8+, a deficyt był większy w ciężkich postaciach tej choroby (9, 43). Z kolei, inne badania wykazują obniżenie całkowitej liczby limfocytów T i limfocytów T CD4+, bez wpływu na subpopulację CD8+ (40). Obniżenie odsetka limfocytów Th korelowało ze zwiększeniem stężenia IL-6 i CRP w ciężkiej postaci OZT (43). Uehara i wsp. wykazali, że zarówno liczba limfocytów T CD4+, jak i CD8+ we krwi obwodowej chorych na OZT jest obniżona, szczególnie znacząco w ciężkiej postaci OZT (45). Nie ma również jednoznacznych opinii co do profilu cytokin wydzielanych przez limfocyty CD4+ w OZT. Obserwowano zarówno dominację odpowiedzi prozapalnej T_{H1} ze wzrostem produkcji IL-2 i IFN- γ (9, 23, 46), jak też przewagę T_{H2} z wysokim stężeniem IL-4 i IL-5 i niskim IL-2 oraz IFN- γ (40, 41, 47).

Wykazano także, że u pacjentów z ciężką postacią OZT już we wczesnym stadium choroby stężenie rozpuszczalnej formy antygeny CD4 (sCD4), CD8 (sCD8), sIL-2R, IL-12 i IFN- γ było znacząco wyższe niż w łagodnej postaci OZT (9). Badania te wskazują, że pomimo ilościowej redukcji limfocytów T CD4+ typu T_{H1} były one zaktywowane i pobudzały prozapalne reakcje we wczesnym stadium OZT. Zwiększa się liczba doniesień sugerujących, że aktywne limfocyty T są niezbędne do propagowania ostrego zapalenia trzustki (10). Aktywacja limfocytów T u chorych z OZT została potwierdzona zarówno fenotypowo, jak i czynnościowo (48). Obserwowano zwiększenie odsetka limfocytów T z ekspresją antygenów CD69+, CD25+, CD122+ i HLA-DR (23, 40). Głównym mechanizmem aktywacji limfocytów T jest prezentacja antygeny receptorom TCR (*T-cell receptor*) w połączeniu z receptorem MHC klasy II (*major histocompatibility complex*) na makrofagach. Aktywacja limfocytów wymaga więc adhezji limfocytów T do komórek prezentujących antygen (APC), w czym

pośredniczą cząstki adhezyjne (ICAM-1). Umożliwiają one interakcje pomiędzy komórkami poprzez wiązanie integryn LFA-1 (CD11a/CD18) i Mac-1 (CD11b/CD18). Ekspresja ICAM-1 i receptorów LFA-1 oraz Mac-1 w OZT jest stymulowana produkcją cytokin (23).

Następstwem aktywacji limfocytów T jest ich proliferacja, klonalna ekspansja i inicjacja funkcji efektorowych: zabijania zainfekowanych komórek lub produkcji czynników niezbędnych do kooperacji między komórkami układu immunologicznego. IFN- γ , IL-2 i IL-10, wydzielane przez aktywowane limfocyty T są ważnymi regulatorami aktywacji makrofagów. Warto zauważyć, że w OZT obserwowano istotnie obniżoną ekspresję cząstek HLA-DR na monocytach, co nie pozostaje bez wpływu na prezentację antygeny (23).

Obserwowane w OZT zwiększenie produkcji IL-10 może sugerować wzmoczoną aktywność limfocytów Treg, które odgrywają centralną rolę w kontroli reaktywności limfocytów T zarówno na własne, jak i obce antygeny. Treg uczestniczą w powstawaniu i utrzymywaniu tolerancji immunologicznej organizmu, a ich niedobór sprzyja powstawaniu zjawisk autoimmunologicznych (49). Z kolei nadmierna aktywność Treg może zwiększać tolerancję immunologiczną, co sprzyja hamowaniu odporności przeciwnowotworowej lub przeciwzapalnej (50, 51). Co więcej, w OZT obserwowano również istotne zmniejszenie liczby cytotoxicznych komórek NK (20), odgrywających kluczową rolę zarówno we wczesnej obronie przeciwinfekcyjnej, jak również w obronie przeciwnowotworowej (52).

PODSUMOWANIE I PRZYSZŁE KIERUNKI BADAŃ

Zaburzenia immunologiczne prowadzące do sepsy i zespołu niewydolności wielonarządowej, w tym układu sercowo-naczyniowego, płuc, nerek i wątroby, nierzadko stanowią bezpośrednią przyczynę zgonu chorych z OZT. Z tego względu, poznanie roli immunocytów (granulocytów, makrofagów i limfocytów) w mechanizmach odpowiedzi immunologicznej w ostrym zapaleniu trzustki stanowi bardzo aktualny temat badawczy (53). Regulacja funkcji komórek immunologicznych czy modulowanie ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej w przebiegu ciężkiej postaci OZT mogłoby zmniejszyć nasilenie objawów klinicznych i zapobiegać powikłaniom. Obecne kierunki badawcze koncentrują się na próbach leczenia za pomocą przeciwciał anty-TNF- α , antagonistami receptora dla IL-1, przeciwciałami anty-ICAM-1, anty-IL-10 lub anty-CD3. Z drugiej strony, wiele danych wskazuje na silne powiązanie stanu funkcjonalnego jelit i stanu odżywienia chorego z funkcją układu odpornościowego i przebiegiem klinicznym ciężkich postaci OZT (7, 51). We wczesnym okresie ciężkiego OZT, ostry stan zapalny oraz wstrzymanie żywienia enteralnego prowadzą do zwiększenia przepuszczalności jelit i do pozajelitowej translokacji bakterii, co jest główną przyczyną zakażenia zmienionych martwiczo tkanek. Ponadto, ostry stan zapalny trzustki, pełniąc istotną rolę we wchłanianiu składników pokarmowych, wraz ze wzmocnionym katabolizmem w

wyniku ogólnoustrojowego stanu zapalnego, prowadzi do znacznego deficytu składników pokarmowych i deficytu energetycznego. W związku z tym sugeruje się, że odpowiednie żywienie, a szczególnie żywienie dojelitowe odgrywa w OZT podwójną rolę. Z jednej strony dostarcza ono niezbędnych składników pokarmowych i kalorii, a z drugiej strony, poprzez poprawę

stanu czynnościowego jelit koryguje funkcjonowanie układu immunologicznego i zmniejsza częstość powikłań infekcyjnych w OZT. Bardzo duże znaczenie praktyczne będą miały badania, które dostarczą więcej informacji na temat możliwości modulowania funkcji układu odpornościowego poprzez żywienie dojelitowe.

PIŚMIENNICTWO

- Bhatia M, Wong FL, Cao Y et al.: Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2005; 5: 132-144.
- Hayden P, Wyncoll D: Severe acute pancreatitis. *Curr Anaesth Crit Care* 2008; 19: 1-7.
- Al-Bahrani AZ, Ammori BJ: Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. *Clin Chim Acta* 2005; 62: 26-48.
- Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP: Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Family Phys* 2007; 75: 1513-1520.
- Cosen-Binker LI, Binker MG, Negri G, Tiscornia O: Acute pancreatitis possible initial triggering mechanism and prophylaxis. *Pancreatol* 2003; 3: 445-456.
- Kimura Y, Hirota M, Okabe A et al.: Dynamic aspects of granulocyte activation in acute pancreatitis. *Int Cong Series* 2003; 1255: 177-181.
- Meier RF, Beglinger C: Nutrition in pancreatitis diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 507-529.
- Schutte K, Malfertheiner P: Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 75-90.
- Takeyama Y: Significance of apoptotic cell death in systemic complications with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2005; 40: 1-10.
- Weber CK, Adler G: From acinar cell damage to systemic inflammatory response: current concepts in pancreatitis. *Pancreatol* 2001; 1: 356-362.
- Gorelick FS, Thrower E: The acinar cell and early pancreatitis responses. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: S10-S14.
- Hackert T, Sperber R, Hartwig W et al.: P-selectin inhibition reduces severity of acute experimental pancreatitis. *Pancreatol* 2009; 9: 369-374.
- Leung PS, Ip SP: Pancreatic acinar cell: Its role in acute pancreatitis. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 1024-1030.
- Nevalainen TJ: Phospholipase A2 in acute pancreatitis: review. *Am J Surg* 2007; 194: S28-S32.
- Werner J, Hartwig W, Uhl W et al.: Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2003; 3: 115-127.
- Mitchell RMS, Byrne MF, Baillie J: Pancreatitis. *Lancet* 2003; 361: 1447-1455.
- Vollmar B, Menger MD: Microcirculatory dysfunction in acute pancreatitis. *Pancreatol* 2003; 3: 181-190.
- Frossard JL, Steer ML, Pastor CM: Acute pancreatitis. *Lancet* 2008; 371: 143-152.
- Isemann R, Beger HG: Bacterial infection of pancreatic necrosis: role of bacterial translocation, impact of antibiotic treatment. *Pancreatol* 2001; 1: 79-89.
- Dąbrowski A, Osada J, Dąbrowska M, Wereszczyńska-Siemiątkowska U: Monocyte subsets and natural killer cells in acute pancreatitis. *Pancreatol* 2008; 8: 126-134.
- Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA: Acute pancreatitis: bench to the bedside. *Gastroenterol* 2007; 132: 1127-1151.
- Makhija R, Kingsnorth AN: Cytokine storm in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 401-410.
- Bhatnagar A, Wig JD, Majumdar S: Expression of activation, adhesion molecules and intracellular cytokines in acute pancreatitis. *Immunol Lett* 2001; 77: 133-141.
- Antal L, Szabo G, Sonkoly S et al.: Abnormalities in humoral and cellular immunoactivity in pancreatitis. II. Study of the cellular immune system. *Acta Med Acad Sci Hung* 1978; 35: 81-7.
- Fox S, Leitch AE, Duffin R et al.: Neutrophil apoptosis: Relevance to the innate immune response and inflammatory disease. *J Innate Immun* 2010; 2: 216-227.
- Shi C, Andersson R, Zhao X, Wang X: Potential role of reactive oxygen species in pancreatitis-associated multiple organ dysfunction. *Pancreatol* 2005; 5: 492-500.
- Chooklin S, Pereyaslov A, Bihalsky I: Pathogenic role of myeloperoxidase in acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 627-631.
- Serhan CN, Brain SD, Buckley CD et al.: Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB J* 2007; 21: 325-332.
- O'Neill S, O'Neill AJ, Conroy E et al.: Altered caspase expression results in delayed neutrophil apoptosis in acute pancreatitis. *J Leukoc Biol* 2000; 68: 15-20.
- Chiu DF, Chen JC, Chen HM et al.: Result of treating severe acute pancreatitis with gabexate is associated with neutrophil apoptosis activity. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 553-8.
- Yu WK, Li WQ, Li N, Li JI: Mnonuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression in the early phase of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2004; 4: 233-243.
- Gotzinger P, Sautner T, Spittler A et al.: Severe acute pancreatitis causes alterations in HLA-DR and CD14 expression on peripheral blood monocytes independently of surgical treatment. *Eur J Surg* 2000; 166: 628-632.
- Richter A, Nebe T, Wendl K et al.: HLA-DR expression in acute pancreatitis. *Eur J Surg* 1999; 165: 947-951.
- Mentula P, Kylanpaa-Back MI, Kemppainen E et al.: Decreased HLA (human leukocyte antigen)-DR expression on peripheral blood monocytes predicts the development of organ failure in patients with acute pancreatitis. *Clin Sci* 2003; 105: 409-417.
- Tschoeke SK, Ertel W: Immunoparalysis after multiple trauma. *Injury* 2007; 38: 1346-1357.
- Kylanpaa-Back MI, Takala A, Kemppainen E et al.: Cellular markers of systemic inflammation and immune suppression in patients with organ failure due to severe acute pancreatitis. *Csand J Gastroenterol* 2001; 36: 1100-1107.
- Satoh A, Miura T, Satoh K et al.: Human leukocyte antigen-DR expression on peripheral monocytes as a predictive marker of sepsis during acute pancreatitis. *Pancreas* 2002; 25: 245-250.
- Fabri M, Smart C, Pardi R: T lymphocytes. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 1004-1008.
- Sweeney KJ, Kell MR, Coates C et al: Serum antigen(s) drive the proinflammatory T cell response in acute pancreatitis. *Brit J Surg* 2003; 90: 313-319.
- Pietruczuk M, Dąbrowska MI, Wereszczyńska-Siemiątkowska U, Dąbrowski A: Alteration of peripheral blood lymphocyte subsets in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5344-5351.
- Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T et al.: Immunosuppression in patients with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 779-784.

42. Christophi C, McDermott F, Hughes ES: Prognostic significance of the absolute lymphocyte count in acute pancreatitis. *Am J Surg* 1985; 150: 295-6.
43. Takeyama Y, Takiase K, Ueda T et al.: Peripheral lymphocyte reduction in severe acute pancreatitis is caused by apoptotic cell death. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 379-387.
44. Sancho D, Gomez M, Sanchez-Madrid F: CD69 is an immunoregulatory molecule induced following activation. *Trends Immunol* 2005; 26: 136-140.
45. Uehara S, Gothoh K, Hanada H et al.: Immune function in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 363-370.
46. Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T et al.: Significant elevation of serum interleukin-18 levels in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 158-165.
47. Bhatnagar A, Wig JD, Majumdar S: Immunological findings in acute and chronic pancreatitis. *ANZ J Surg* 2003; 73: 59-64.
48. Pezzilli R, Naldini M, Morselli-Labate AM et al.: Early activation of peripheral lymphocytes in human acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 360-363.
49. Becker C, Stoll S, Bopp T et al.: Regulatory T cells: present facts and future hopes. *Med Microbiol Immunol* 2006; 195: 113-124.
50. Chattopadhyay S, Chakraborty NG, Mukherji B: Regulatory T cells and tumor immunity. *Cancer Immunol Immunother* 2005; 54: 1153-1161.
51. Modena JT, Cevasco LB, Basto CA et al.: Total enteral nutrition as prophylactic therapy for pancreatic necrosis infection in severe acute pancreatitis. *Pancreatol* 2006; 6: 58-64.
52. Knutson KL, Disis M, Salazar LG: CD4 regulatory T cells in human cancer pathogenesis. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56: 271-285.
53. Zhang X, Chen H, Liu F, Zhang J: Advances in researches on the immune dysregulation and therapy of severe acute pancreatitis. *J Zhejiang Univ Sci B* 2009; 10: 493-498.

otrzymano/received: 10.01.2011
zaakceptowano/accepted: 22.02.2011

Adres/address:
*Joanna Osada
Zakład Diagnostyki Hematologicznej
UM w Białymstoku
ul. Waszyngtona 15A, 15-269 Białystok
tel.: (85) 746-87-23
e-mail: joanna.osada@umb.edu.pl