

Beata Stępień¹, *Grażyna Rydzewska^{1,2}

Dynamika zmian fibrynogenu w prognozowanym lekkim i ciężkim zapaleniu trzustki u ludzi

Dynamics of changes in the fibrinogen level in mild and severe pancreatitis in humans

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Zapalnych Chorób Jelit, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych, Warszawa

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Grażyna Rydzewska

²Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce
Dyrektor Instytutu: prof. dr hab. Grażyna Rydzewska

Słowa kluczowe

ostre zapalenie trzustki, prognozowanie, ciężkość przebiegu choroby, fibrynogen

Key words

acute pancreatitis, prediction, disease severity, fibrinogen

Adres/address:

*Grażyna Rydzewska
Klinika Chorób Wewnętrznych
i Gastroenterologii z Pododdziałem
Leczenia Nieswoistych Zapalnych
Chorób Jelit, CSK MSW
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa
tel. +48 (22) 508-10-24
grazka3558@yahoo.pl

Streszczenie

Wstęp. Ostre zapalenie trzustki (AP) jest uogólnionym procesem zapalnym, któremu często towarzyszą zaburzenia krzepnięcia i fibrynolizy. Koagulopatię ze zużycia sugeruje zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie wartości czasu protrombinowego i zużycie fibrynogenu. Obserwuje się również obniżone wartości plazminogenu w związku ze zwiększoną fibrynolizą. Jest wiele narzędzi diagnostycznych dla stratyfikacji ciężkości choroby. Obejmują one pojedyncze markery laboratoryjne i złożone systemy punktacji, z których wszystkie mają na celu wczesne prognozowanie ciężkiego przebiegu choroby (SAP) w celu optymalizacji kontroli i leczenia tych pacjentów. Rola fibrynogenu w patofizjologii choroby nie jest do końca jasna.

Cel pracy. Ocena dynamiki zmian stężenia fibrynogenu celem oceny jego przydatności jako parametru prognostycznego.

Materiał i metody. Prospektywnemu badaniu poddano grupę 103 pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki. Przyjęto prognozowany ciężki przebieg choroby przy CRP ≥ 150 mg/l i > 3 punktów w skali Ransona, uzyskując podział pacjentów na dwie grupy: grupa o prognozowanym ciężkim przebiegu liczyła 60 pacjentów (K-20, M-40), grupa o prognozowanym lekkim przebiegu liczyła 43 pacjentów (K-28, M-15). Stężenie fibrynogenu oznaczano u pacjentów w pierwszej, trzeciej i siódmej dobie.

Wyniki. Potwierdzono wyższe stężenia fibrynogenu w grupie z prognozowanym ciężkim zapaleniem trzustki. Różnice między grupami były znamienne statystycznie w pierwszej ($p < 0,05$), trzeciej ($p < 0,0001$) oraz siódmej dobie ($p < 0,001$).

Wnioski. Fibrynogen może być przydatnym parametrem we wczesnym prognozowaniu ciężkości choroby w ostrym zapaleniu trzustki.

Summary

Introduction. Acute pancreatitis constitutes a systemic inflammatory process which is often accompanied by thrombosis and fibrinolysis disorders. Consumptive coagulopathy was suggested by decreased platelet counts, decreased prothrombin values and consumption of fibrinogen. Increased fibrinolysis was suggested by decreased plasminogen values in severe attacks. Several tools have been developed for severity stratification in acute pancreatitis (AP). They include single biochemical markers and complex scoring systems, all of which aim at an early detection of severe AP (SAP) to optimize monitoring and treatment of these patients. The role of fibrinogen in the pathophysiology of the disease remains to be elucidated.

Aim. The aim of this study was to examine value of the fibrinogen level in outcome prediction of AP.

Material and methods. We observed a cohort of 103 prospectively enrolled patients. AP was predicted as severe with CRP ≥ 150 mg/l and > 3 points in Ranson scale. The patients were classified into two groups: 43 patients with mild AP (F-28, M-15) and 60 patients with severe AP (F-20, M-40). Blood samples were collected on admission and on the 3rd and 7th day for examination of fibrinogen concentration.

Results. AP was prognosed as severe in 60 patients and mild in 43 patients. There were statistically significant trends for an increase in severity with raising fibrinogen concentrations, respectively. The differences between the two groups were statistically significant: $p < 0.05$ on the first day, $p < 0.0001$ on the 3rd day, $p < 0.001$ on the 7th day.

Conclusions. Fibrinogen may be used as a prognostic factor in an early stage of acute pancreatitis.

Ostre zapalenie trzustki (OZT) jest chorobą ogólnoustrojową, zaczynającą się najczęściej procesem zapalnym samego gruczołu i tkanek otaczających, z możliwością uogólnienia zapalenia i rozwoju powikłań wielonarządowych. Pomimo wielu badań klinicznych i doświadczalnych nad patogenezą i przebiegiem klinicznym ostrego zapalenia trzustki problem ten nadal pozostaje nie w pełni wyjaśniony. Choroba ta występuje z częstością około 20-70 przypadków na 100 tysięcy osób w populacji (1).

W większości OZT przebiega jako postać lekka obrzękowa, jednak u około 20-30% pacjentów dochodzi do martwicy trzustki, a u 25% rozwijają się ciężkie zagrażające życiu powikłania. Ryzyko zgonu w takim przypadku jest duże, a śmiertelność może sięgać 30%. Całkowita śmiertelność wśród hospitalizowanych chorych wynosi około 10%, aczkolwiek dane publikowane w różnych doniesieniach wahają się w przedziale 2-22%. Mimo że poznano wiele mechanizmów etiopatogenetycznych rozwoju ostrego zapalenia trzustki, nadal poszukuje się odpowiedzi na pytanie, co determinuje wyjście procesu zapalnego poza narząd i burzliwy przebieg ogólnoustrojowy w pewnej grupie pacjentów, kończący się niejednokrotnie rozwojem powikłań septycznych i śmiercią. Równocześnie stale poszukuje się nowych jak i prowadzi się badania weryfikujące użyteczność stosowanych dotychczas parametrów prognostycznych ciężkości przebiegu choroby.

Jedną z powszechnie obowiązujących teorii patogenetycznych ostrego zapalenia trzustki jest dominująca od lat w literaturze teoria proteolityczna, zakładająca wewnątrztrzustkową aktywację enzymów proteolitycznych, które jako serynowe proteazy są zdolne do aktywacji innych układów białkowych w organizmie, jak np. dopełniacza, kininogenezę, krzepnięcia i fibrynolizy. W rozwoju OZT dochodzi do zaburzenia równowagi między proteazami a inhibitorami proteaz, do których zaliczamy: α 2-antyplazminę, antytrombinę III, α -2-makroglobulinę, inhibitor C-1 esterazy i inhibitor α -1 proteinaz (2, 3).

Jednym z najistotniejszych ogniw patogenezы i rozwoju OZT jest proces interakcji między krążącymi komórkami krwi a śródbłonkiem naczyniowym. Zwiększenie przepuszczalności i uszkodzenie śródbłonka naczyniowego jest morfologicznym wykładnikiem SIRS, zatem śródbłonek naczyniowy jawi się jako główny narząd efektorowy odpowiedzi zapalnej, sprzęgający biorące w nim udział komórki i tkanki (4-9).

W OZT pod wpływem stresu oksydacyjnego i cytokin (TNF- α , IL-1) komórki śródbłonka (ECs) wykazują ekspresję mediatorów zapalenia, tj. cytokin (IL-1, IL-6, IL-8), cząsteczek przylegania (selektyny E, selektyny P, cząsteczki adhezji międzykomórkowej), PAF, substancji regulujących napięcie naczyniowe, jak tlenek azotu, prostacyklina, endotelina, oraz czynników układu krzepnięcia, co charakteryzuje stan uogólnionej aktywacji śródbłonka.

W rozwoju OZT istotne są również mechanizmy związane z prawidłowym ukrwieniem trzustki. W stanie zapalnym obserwuje się zwiększenie przepuszczalności naczyń pod wpływem związków wazoaktywnych,

endoteliny i bradykininy (10-12). Wyniki badań nad antagonistą receptora endoteliny nie są jednoznaczne, natomiast opisywano korzystny wpływ antagonisty receptora bradykininy B przez działanie na leukostazę, zastój w mikrokrążeniu i martwicę (13-16).

Należy podkreślić, że martwica w przebiegu OZT u większości chorych rozwija się w trakcie pierwszych 24 godzin, a u wszystkich przed upływem 72 godzin. Ponieważ obraz martwicy w TK może być niejednoznaczny w ciągu pierwszych 24-48 godzin (obrzęk i upośledzenie mikrokrążenia mogą imitować w obrazie TK martwicę trzustki), wykonanie pierwszego badania TK powinno się odbyć po upływie 72 godzin. Wyjątek stanowią pacjenci w bardzo ciężkim stanie lub wymagający interwencji chirurgicznej.

Tak więc tomografia komputerowa w ostrym zapaleniu trzustki spełnia rolę nie tylko diagnostyczną, ale jest również skutecznym narzędziem prognostycznym (17).

Z punktu widzenia praktyki klinicznej ogromne znaczenie ma jak najwcześniejsza ocena stopnia ciężkości OZT, od tego bowiem zależy dalsza strategia leczenia. Prognozowaniu służą wieloparametryczne skale pozwalające na ocenę ryzyka ciężkiego przebiegu, a w związku z tym intensyfikację działań terapeutycznych. Takie skale to m.in. skala Ransona i jej modyfikacja do oceny żółciopochodnego zapalenia trzustki, skala APPACHE II, skala Glasgow, skala BISAP (17). Spośród wieloczynnikowych systemów prognostycznych często używany jest system zaproponowany przez Ransona, w którym liczba powyżej 3 pozytywnych wskaźników przemawia za ciężką postacią choroby. Wielu autorów poleca stosowanie skali Ransona w połączeniu z oznaczaniem białka C-reaktywnego. Białko C-reaktywne > 210 mg/l w ciągu pierwszych 4 dni oraz > 120 mg/l pod koniec pierwszego tygodnia uznawane było za czynnik zdecydowanie niepomyślny rokowniczo. W praktyce obecnie uznaje się wartość CRP powyżej 150 mg/l w trakcie pierwszych 48 godzin choroby za parametr dobrze korelujący z ciężkością przebiegu OZT (18).

We wczesnym prognozowaniu w OZT badano także przydatność wielu pojedynczych parametrów biochemicznych prognozujących ciężkość choroby. Wskaźnikami prognostycznymi o dużej zgodności prognostycznej w OZT są cytokiny: interleukina 6 (IL-6), interleukina 8 (IL-8) i czynnik martwicy guza (TNF- α). Parametry te w pierwszych 12-24 h OZT wskazują na martwiczą postać choroby ze 100% czułością i około 90% specyficznością. Obecnie koszt i metody oznaczania cytokin ograniczają ich zastosowanie do badań eksperymentalnych i studiów klinicznych. Białko wspólnie z OZT (PAP) w badaniach klinicznych okazało się zbyt mało czułe i swoiste w prognozowaniu. Inne prace prezentują wartość pojedynczych wskaźników prognostycznych, takich jak hematokryt, kreatynina czy uNGAL.

Niektórzy autorzy badali możliwość wykorzystania markerów uszkodzenia cewek nerkowych (oznaczanie białkomoczu i stężenia beta 2-mikroglobuliny w moczu) jako parametrów prognostycznych ciężkości choroby. Oznaczenie białkomoczu w drugiej dobie choro-

by może być pomocne w różnicowaniu między ciężkim a lekkim OZT. Z martwicą trzustkową i śmiertelnością w przebiegu choroby koreluje eGFR (19, 20).

Najwyższy wskaźnik śmiertelności w ciężkim OZT odnotowano u pacjentów z niewydolnością wielonarządową i niewydolnością oddechową. Również w pracy Flinta i Windsora wykazano znamienne korelację między OFS (ang. *organ failure score*) a wskaźnikiem śmiertelności w oddziałach intensywnej opieki (21, 22). Niewydolność krążenia jako powikłanie występuje w około 10% przypadków OZT. Potwierdzono, że wzrost poziomu IL-6 koreluje znamienne z objętością końcowo-rozkurczową i wymiarem lewej komory, pojemnością wyrzutową serca i dysfunkcją rozkurczową w badaniu echokardiograficznym (23).

Upośledzenie wentylacji jest następstwem obecności niepodatnych przestrzeni powietrznych płuc w wyniku zniszczenia surfaktantu płucnego, tworzenia błon hialinowych i uszkodzenia pneumocytów I i II. Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) jest następstwem wypełnienia pęcherzyków płucnych przez wysięk zapalny, co utrudnia wymianę gazową i prowadzi do hipoksemii odpornej na leczenie tlenem. Ciężka hipoksemia przy przyjęciu (< 60 mmHg) częściej wiąże się z wystąpieniem powikłań płucnych, w tym ARDS. Może również służyć jako niezależny wczesny czynnik prognostyczny ciężkości choroby (24).

Ostra niewydolność nerek (ONN) w OZT może wynikać z ostrej martwicy cewek lub być skutkiem zmniejszenia ciśnienia perfuzji nerek z powodu hipotensji i hipowolemii. Powikłania nerkowe występują u około 10-14% chorych z OZT i obciążone są wysoką, 80-90% śmiertelnością. Rzadką przyczyną ostrej niewydolności nerek w OZT, o której jednak należy pamiętać, może być mikroangiopatia zakrzepowa, w leczeniu której stosuje się świeżo mrożone osocze (25).

Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC) jest stosunkowo rzadkim powikłaniem OZT. Zużycie płytek i czynników krzepnięcia prowadzi do małopłytkowości, wydłużenia czasu krzepnięcia i zwiększenia ryzyka krwawienia. Stężenie fibrynogenu jest typowo zmniejszone, ale może też mieścić się w granicach normy, ponieważ fibrynogen należy do białek ostrej fazy.

Parametry dotyczące już pełnoobjawowego DIC znane są również w literaturze jako czynniki związane z niekorzystną prognozą przebiegu, będące wykładnikiem istniejących już powikłań wielonarządowych. Wykazano, że pojawienie się laboratoryjnych wykładników DIC jest silnym predyktorem rozwoju zaburzeń wielonarządowych, a obniżenie liczby płytek poniżej 80 000/ml z czułością 83% i specyficznością 100% przewiduje MOF (26).

W OZT może dochodzić do upośledzenia przeciwzakrzepowych właściwości śródbłonna. Aktywność prokoagulacyjna w SIRS pojawia się z chwilą nasilenia ekspresji czynnika tkankowego (TF) na powierzchni komórek śródbłonna. Proces ten jest indukowany endotoksyną, cytokinami prozapalnymi i białkami adhezyjnymi (integryny). TF aktywuje z kolei czynnik VII, a kompleks VIIa-TF przekształca czynnik X w formę

aktywną Xa. Ten ostatni wspólnie z czynnikiem Va zmienia protrombinę w trombinę, która z kolei rozszczepia fibrynogen do fibryny. Endotoksyny i zapalne cytokiny (IL-1, TNF- α) uwalniają z komórek śródbłonna czynnik aktywujący płytki (PAF), tłumią ekspresję tromboomoduliny oraz syntezę i uwalnianie t-PA.

Krzepnięcie krwi jest złożonym procesem fizykochemicznym, w wyniku którego rozpuszczalne białko osocza – fibrynogen – zostaje przekształcone w nierozpuszczalną fibrynę. Tworzenie fibryny odbywa się przy udziale kilkunastu osoczowych czynników krzepnięcia. Niewątpliwa jest rola enzymów proteolitycznych granulocytów obojętnochłonnych w procesie hemostazy. Cytokiny IL-1 i czynnik martwicy guza (TNF- α) uczulają granulocyty na działanie bodźców degranulujących. Elastaza i katepsyna G należą do najbardziej agresywnych proteaz opisywanych u ssaków. *In vitro* proteazy te degradują osoczowe czynniki krzepnięcia V, VII, VIII, IX, XII, XIII, trombinę oraz czynnik von Willebranda (vWf). Oba te enzymy zapobiegają wykrzepianiu fibrynogenu do fibryny, rozpuszczają fibrynę, degradują plazminogen i plazminę, zmieniając ich właściwości (np. tzw. miniplazmina staje się około 10 razy mniej podatna na inaktywację przez α 2-antyplazminę (α 2-AP)). Katepsyna G aktywuje płytki, agreguje je i uwalnia składniki ziarnistości równie skutecznie jak trombina (27, 28).

Donesienia literaturowe opisują związek czynników biorących udział w procesie krzepnięcia i fibrynolizy z przebiegiem oraz stopniem ciężkości OZT. Patogeneza i rola różnych mechanizmów w ostrym zapaleniu trzustki nadal pozostaje nie w pełni wyjaśniona i jest obiektem wielu prac klinicznych i eksperymentalnych.

CEL PRACY

Celem przeprowadzonych badań była:

1. Ocena dynamiki zmian fibrynogenu w ostrym zapaleniu trzustki u ludzi.
2. Ocena zachowania się tego parametru w zależności od stopnia ciężkości choroby ocenianej na podstawie skali Ransona i stężenia białka C-reaktywnego.

MATERIAŁ I METODY

Materiał

Prospektywnym badaniem objęto 103 pacjentów z rozpoznaniem ostrym zapaleniem trzustki, hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii CSK MSWiA w Warszawie.

Rozpoznanie OZT było potwierdzone na podstawie: oceny klinicznej opartej o wywiad i badanie fizykalne oraz minimum czterokrotnym wzroście aktywności amylazy trzustkowej i/lub lipazy w surowicy krwi.

Kryterium wyłączenia z badania stanowiły:

- wrodzona trombofilia,
- nabyte zaburzenia krzepnięcia: choroba nowotworowa, ciężka niewydolność krążenia, marskość wątroby, niewydolność nerek, zespół nerczycowy, toczeń układowy, duże zabiegi operacyjne, długotrwałe unieruchomienie,

- leki: doustne antykoagulanty, doustne leki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza, L-asparagina,
- ciąża lub okres połogu,
- czasokres między początkiem objawów a przyjęciem do szpitala przekraczający 48 godzin.

Wstępna prognoza przebiegu OZT, z podziałem na lekkie i ciężkie, stawiana była według skali Ransona oraz oznaczenia CRP w czasie 0, tzn. w dniu przyjęcia do szpitala, oraz po 48 godzinach hospitalizacji. Przyjęto prognozowany ciężki przebieg choroby przy CRP ≥ 150 mg/l i/lub > 3 punktów w skali Ransona (tab. 1), uzyskując podział pacjentów na dwie grupy:

- grupa o prognozowanym ciężkim przebiegu, licząca 60 pacjentów (K-20, M-40), średnia wieku $55 \pm 15,96$ roku, zakres 18-80 lat,
- grupa o prognozowanym przebiegu lekkim, licząca 43 pacjentów (K-28, M-15), średnia wieku $53 \pm 14,45$ roku, zakres 19-82 lata.

Tabela 1. Tomograficzny wskaźnik ciężkości (CTSI) wg Balthazara (wynik TK + wynik martwicy).

Zmiany w trzustce w tomografii komputerowej (TK)	Ocena punktowa
Stopień A – prawidłowy obraz trzustki	0
Stopień B – zmiany ograniczone do trzustki: ogniskowe lub rozlane powiększenie, niewielka heterogeniczność mięszu, małe zbiorniki płynu w obrębie trzustki, niewielkie obszary martwicy mięszu i przerwanie ciągłości przewodu	1
Stopień C – zmiany w trzustce jak w stopniu B i łagodne zmiany zapalne tkanek miękkich wokół trzustki	2
Stopień D – zmiany zapalne obejmujące tkanki okołotrzustkowe, nie więcej niż jeden wyraźnie odgraniczony zbiornik płynu	3
Stopień E – mnogie lub rozległe zbiorniki płynu zlokalizowane poza trzustką lub ropień	4
Martwica	
Brak martwicy mięszu	0
Martwica obejmująca 1/3 mięszu trzustki	2
Martwica obejmująca 1/2 mięszu trzustki	4
Martwica obejmująca $> 1/2$ mięszu trzustki	6

Jako referencyjną grupę odniesienia uznano 40 pacjentów (K-18, M-22), średnia wieku $53 \pm 14,84$ roku, zakres 21-79 lat. W skład wspomnianej grupy kontrolnej wchodziło 20 zdrowych ochotników, którym wykonano jednorazowo badania w ramach badań profilaktycznych, oraz 20 osób hospitalizowanych, u których nie stwierdzono ani klinicznych objawów, ani też uchwytanych przyczyn mogących prowadzić do zaburzeń hemostazy. Badania w grupie kontrolnej wykonywano jednorazowo w trakcie hospitalizacji, przy okazji pobierania krwi do badań rutynowych.

Metody

We wszystkich przypadkach oznaczeń wykorzystano krew żylną pobieraną rano na czczo do badań ruty-

nowych. Badane osocze uzyskiwano przez wirowanie uzyskanej krwi żyłnej.

Materiał przechowywano maksymalnie 1 godz. w temp. do $+20^{\circ}\text{C}$, a następnie zamrażano do temp. -20°C do chwili wykonania badań.

Rozmrożone próbki były pozostawiane przez 10 min w temp. 37°C , po czym umieszczane w temp. pokojowej $18-25^{\circ}\text{C}$ przez 15 min. Po upływie tego czasu przystępowano do wykonania oznaczeń.

Badania parametrów hemostazy były wykonane w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej CSK MSW w Warszawie.

Analiza, odczyt i wyliczanie wszystkich wyników były w pełni zautomatyzowane w ramach analizatora STA COMPACT firmy Roche Diagnostics.

Stężenie fibrynogenu oznaczano metodą Clausa, której istotą jest zmodyfikowany pomiar czasu trombinowego. Czas krzepnięcia osocza po dodaniu trombiny o dużym stężeniu jest odwrotnie proporcjonalny do poziomu fibrynogenu w badanym osoczu. Zakres wartości referencyjnych: 200-400 mg/dl.

Analiza statystyczna

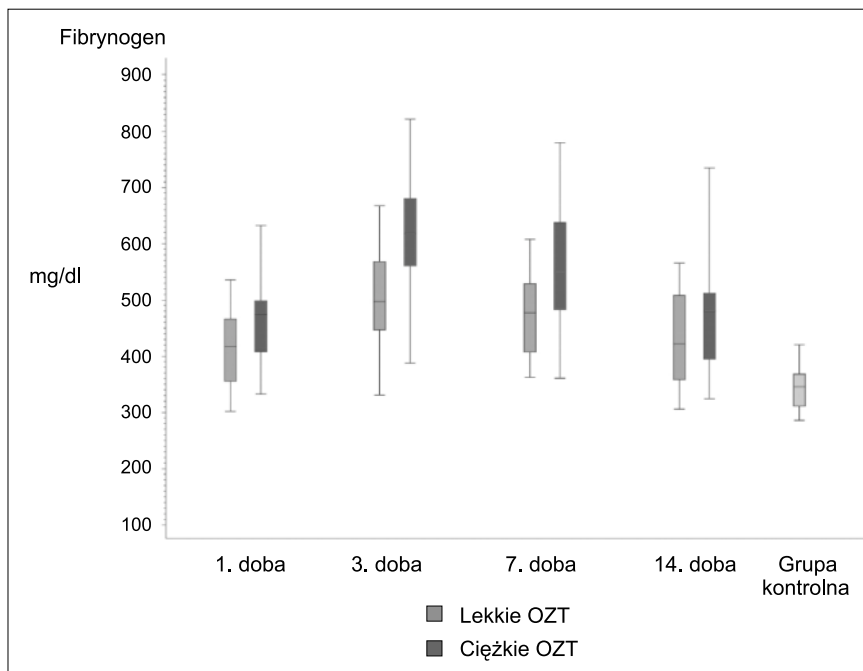
Analizie statystycznej poddano wyniki badań w grupie kontrolnej oraz w wyodrębnionych podgrupach pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki. Wyniki badań były rejestrowane z wykorzystaniem arkusza Excel, a następnie komplet danych został przeniesiony do standardu pakietu zautomatyzowanej analizy statystycznej. Przy analizie statystycznej materiału wykorzystano statystyki opisowe: wartości średnie, odchylenia standardowe, mediany i zakresy, test t-Studenta przy badaniu różnic między grupami dla zmiennych ilościowych o rozkładzie normalnym, analizę wariancji dla powtórzonych pomiarów do modelowania przebiegu w czasie zmian wybranych parametrów (Model Mixed). Za poziom istotny statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$. Obliczenia wykonano w Systemie SAS.

WYNIKI

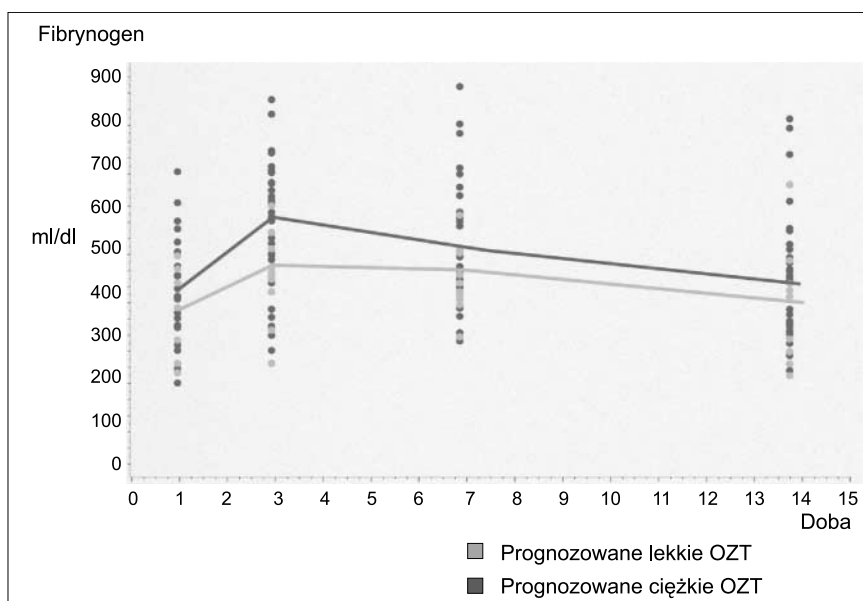
Stężenie fibrynogenu w grupie kontrolnej wynosiło średnio 270,23 mg/dl (min. 202, max. 370 mg/dl). W grupie z prognozowanym lekkim OZT średnie stężenie fibrynogenu w 1., 3., 7., 14. i 21. dobie wynosiło odpowiednio: 355,0, 455,8, 422,8, 375,2 i 429,0 mg/dl, natomiast w grupie z prognozowanym ciężkim OZT odpowiednio: 403,5, 573,5, 516,2, 423,1 i 418,9 mg/dl.

Różnice między obiema grupami były znamienne statystycznie: $p < 0,05$ w 1. dobie, $p < 0,0001$ w 3. dobie, $p < 0,001$ w 7. dobie. W 14. i 21. dobie hospitalizacji różnice między grupami były nieznamienne statystycznie (ryc. 1).

Dynamika aktywności fibrynogenu wykazała znamienne statystycznie różnicę w przebiegu krzywych ze względu na grupę ($p < 0,01$), co zobrazowano także na rycinie 1, znamienne statystycznie zmienność w czasie ($p < 0,0001$) oraz brak znamiennej statystycznie interakcji między czasem a grupą (ryc. 2).



Ryc. 1. Stężenie fibrynogenu w prognozowanym lekkim i ciężkim.



Ryc. 2. Dynamika zmian fibrynogenu w prognozowanym lekkim i ciężkim OZT.

DYSKUSJA

Zależności między parametrami hemostazy a przebiegiem ostrego zapalenia trzustki były i są przedmiotem badań wielu ośrodków. Od lat znane były zaburzenia zarówno układu krzepnięcia, jak i fibrynolizy oraz możliwość wpływu na proces zapalny poprzez układ innych proteaz serynowych.

Badany parametr hemostazy oceniano w zależności od czasu trwania ostrego zapalenia trzustki, zwracając uwagę na dynamikę zmian, ale przede wszystkim porównywano jego stężenie w prognozowanym lekkim i ciężkim OZT. Prognozowanie przeprowadzono według ogólnie znanych i rutynowo stosowanych parametrów prognostycznych, jakimi są stężenie CRP i skala Ransona. Głównymi elementami hemostazy są: ściana naczyń krwionośnych,

płytki krwi oraz układy krzepnięcia i fibrynolizy. Krzepnięcie krwi jest złożonym procesem fizykochemicznym, w wyniku którego rozpuszczalne białko osocza – fibrynogen – zostaje przekształcony w nierozpuszczalną fibrynę. Tworzenie fibryny odbywa się przy udziale kilkunastu osoczkowych czynników krzepnięcia, jednego integralnego białka błon komórkowych (TF), fosfolipidów, jonów wapnia, jonów cynku oraz pośrednio witaminy K. W procesie tym dochodzi do obniżenia poziomu osoczkowych czynników krzepnięcia, głównie z powodu ich zużycia i degradacji, jak też do obniżenia osoczkowych inhibitorów krzepnięcia.

Dane na temat stężenia fibrynogenu w OZT są zmienne według różnych autorów. Część autorów podaje spadek stężenia fibrynogenu spowodowany jego „konsumpcją” w trakcie pierwszych dni OZT o ciężkim przebiegu i wzro-

stem produktów degradacji fibrynogenu (28). Inne doniesienia nie podają znaczących statystycznie zmian stężenia fibrynogenu lub jego wzrostu w przebiegu OZT. Fibrynogen oznaczony jako czynnik osoczkowy I, jest syntetyzowany głównie w komórkach wątroby, w małym stopniu przez megakariocyty. Fibrynogen ma wielorakie działanie w fizjopatologii układu hemostazy. Poprzez wiązanie płytkowej glikoproteiny IIb-IIIa i agregacji płytek uczestniczy w tworzeniu czopu płytkowego. Po przekształceniu do fibryny i stabilizacji jej przez czynnik XIIIa wzmacnia czop płytkowy i przymocowuje go do ściany naczynia. Pośrednio uczestniczy w gojeniu ran, ponieważ na powierzchni utworzonej fibryny współdziałają komórki biorące udział w tym procesie.

Fibrynogen modeluje funkcje śródbłonka i jest ligandem dla komórkowych integryn, przez co zwiększa wzajemne wiązanie płytek krwi, komórek śródbłonka i leukocytów. Jako białko „ostrej fazy” wzrasta w wielu uogólnionych procesach zapalnych, nie dziwi więc jego znaczny wzrost w przebiegu OZT. Tym niemniej obecne badania wykazały znamiennej zależność stopnia wzrostu w pierwszej i trzeciej dobie zapalenia trzustki od stopnia ciężkości klinicznej, co może wskazywać na jego przydatność jako jednego z czynników prognostycznych.

Za pośrednictwem IL-6 na syntezę fibrynogenu wpływają: stres, urazy i hormony. Zwiększają ją również pro-

dukty degradacji fibryny i fibrynogenu (fragment D i E). Wzrost stężenia fibrynogenu poprzez wzrost lepkości krwi powoduje pogorszenie mikrokrążenia. Z drugiej strony w ciężkim OZT z niewydolnością wielonarządową może dojść do spadku stężenia fibrynogenu w wyniku jego zużycia w procesie wykrzepiania.

W badaniach własnych potwierdzono znamiennej statystycznie wzrost stężenia fibrynogenu w OZT, szczególnie w grupie z prognozowanym ciężkim OZT (1., 3. i 7. doba). W późniejszych okresach stężenie fibrynogenu ulegało normalizacji i nie różniło się znamiennej bez względu na prognozowanie przebiegu choroby. We wcześniejszych badaniach potwierdzono również przydatność D-dimeru jako wskaźnika prognostycznego ciężkości przebiegu OZT (29, 30).

WNIOSKI

Na podstawie tych badań potwierdzić można hipotezę, iż czynniki krzepnięcia, w tym fibrynogen, mogą być niezależnymi czynnikami prognostycznymi w przebiegu zapalenia trzustki u ludzi, a ich wzrost jest problemem złożonym i zależy nie tylko od tzw. reakcji „ostrej fazy”, ale także jest wyrazem zaburzeń krzepnięcia i fibrynolizy, powszechnie występujących w tej chorobie i będących jedną z przyczyn i manifestacji powikłań wielonarządowych.

PIŚMIENNICTWO

- Baron TH, Morgan DE: Acute necrotizing pancreatitis. *NEJM* 1999; 340: 1412-1417.
- Kruse P, Hage E, Lassin A: Proteases and protease inhibitors in taurocholate – induced acute pancreatitis in rats. *International Journal of Pancreatology* 1999; 25 (2): 113-121.
- Nakae Y, Naruse S, Kitagawa M et al.: Activation of trypsinogen in experimental models of acute pancreatitis in rats. *Pancreas* 1995; 10(3): 306-313.
- Halangk W, Lerch MM, Brandt-Nedelev B et al.: Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. *Journal of Clinical Investigation* 2000; 106(6): 773-781.
- Van Acker GJ, Saluja AK, Bhagat L et al.: Cathepsin B inhibition prevents trypsinogen activation and reduces pancreatitis severity. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology* 2002; 283(3): 794-800.
- Liu HS, Pan CE, Liu QG et al.: Effect of NF-kappaB and p38 MAPK in activated monocytes/macrophages on pro-inflammatory cytokines of rats with acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology* 2003; 9(11): 2513-2518.
- Brady M, Bhatia M, Christmas S et al.: Expression of the chemokines MCP-11/JE and cytokine-induced neutrophil chemoattractant in early acute pancreatitis. *Pancreas* 2002; 25(3): 260-269.
- Makhija R, Kingsnorth AN: Cytokine storm in acute pancreatitis. *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Surgery* 2002; 9(4): 401-410.
- Lundberg AH, Granger DN, Russel J et al.: Quantitative measurement of P- and E-selectin adhesion molecules in acute pancreatitis: correlation with distant organ injury. *Annals of Surgery* 2000; 231(2): 213-222.
- Zhao H, Chen JW, Zhou YK et al.: Influence of platelet activating factor on expression of adhesion molecules in experimental pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology* 2003; 9(2): 338-341.
- Martignoni ME, Ceyhan GO, Ayuni E et al.: Endothelin receptor antagonists are not beneficial in the therapy of acute experimental pancreatitis. *Langenbecks Archives of Surgery* 2004; 389(3): 184-192.
- Foitzik T, Eibl G, Hotz B et al.: Persistent multiple organ microcirculatory disorders in severe acute pancreatitis: experimental findings and clinical implications. *Digestive Diseases and Sciences* 2002; 47: 130-138.
- Forgacs B, Eibl G, Wudel E et al.: RES function and liver microcirculation in the early stage of acute experimental pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 861-866.
- Dobosz M, Mionskowska L, Hać S et al.: Heparin improves organ microcirculatory disturbances in caerulein-induced acute pancreatitis in rats. *World Journal of Gastroenterology* 2004; 10(17): 2553-2556.
- Gomez-Cambrotero L, Camps B, de La Asuncion JG et al.: Pentoxifylline ameliorates cerulein-induced pancreatitis in rats: role of glutathione and nitric oxide. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2000; 293: 670-676.
- Hacker T, Werner J, Gebhard MM, Klar E: Effects of heparin in experimental models of acute pancreatitis and post-ERCP pancreatitis. *Surgery* 2004; 135(2): 131-138.
- Casas JD, Diaz R, Valderaz G et al.: Prognostic value of CT in the early assessment of patients with acute pancreatitis. *American Journal of Roentgenology* 2004; 182(3): 569-574.
- Khan AA, Parekh D, Cho Y et al.: 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. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. Archives of Surgery* 2002; 137(10): 1136-1140.
- Gurleyik G, Cirpici OZ, Aktekin A, Saglam A: The value of Ranson and APACHE II scoring systems, and serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein in the early diagnosis of the severity of acute pancreatitis. *Ulusal Tivra Dergisi* 2004; 10(2): 83-88.
- Lipiński M, Rydzewski A, Rydzewska G: Early changes in serum creatinine level and estimated glomerular filtration rate predict pancreatic necrosis and mortality in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 2: 1-5.
- De-Waele J, Blot S, Colardyn F: Organ dysfunction as a risk factor for early severe acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology* 2004; 10(19): 2924.
- Flint R, Windsor JA: Early physiological response to intensive care as a clinically relevant approach to predicting the outcome in severe acute pancreatitis. *Archives of Surgery* 2004; 139(4): 438-443.
- Jambrik Z, Gyongyosi M, Hegyi P et al.: Plasma levels of IL-6 correlate with hemodynamic abnormalities in acute pancreatitis in rabbits. *Intensive Care Medicine* 2002; 28(12): 1810-1818.
- Polyzogopoulou E, Bikas C, Danikas D et al.: Baseline hypoxemia as a prognostic marker for pulmonary complications and outcome in patients with acute pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences* 2004; 49(1): 150-154.
- Boyer A, Chadda K, Salah A, Bonmarchand G: Thrombotic microangiopathy: an atypical cause of acute renal failure in patients with acute pancreatitis. *Intensive Care Medicine* 2004; 30(6): 1235-1239.
- Kruszyński Z: Wstrząs septyczny. *Problemy Lekarskie* 2002; 6: 353-355.
- Mimidis K, Papadopoulos V, Kartasis Z et al.: Assessment of platelet adhesiveness and aggregation in mild acute pancreatitis using the PFA – 100 system. *Journal of the Pancreas* 2004; 5(3): 132-137.
- Lassin A, Ohlsson K: Consumptive coagulopathy, fibrinolysis and protease-antiprotease interactions during acute human pancreatitis. *Thrombosis Research* 1986; 41(2): 167-183.
- Stępień B, Rydzewska G, Stępień K, Rydzewski A: Coagulation disturbances in acute pancreatitis (AP) in correlation with clinical severity. *Gut* 2003; 52 (supl. 4): A17.
- Stępień B, Piotrowicz G, Rydzewska G: Zaburzenia krzepnięcia i fibrynolizy w ostrym zapaleniu trzustki u ludzi. *Gastroenterologia Polska* 2005; 12(1): 67-75.