

Beata Kuśnierz-Cabala<sup>1</sup>  
Anna Gurda-Duda<sup>2</sup>  
Jerzy W. Naskalski<sup>1</sup>  
Maria Kapusta<sup>1</sup>  
Paulina Dumnicka<sup>1</sup>  
Wojciech Nowak<sup>2</sup>  
Wojciech Germand<sup>1</sup>

## Realne korzyści płynące z oznaczania cytokin prozapalnych oraz CRP we wczesnej fazie rozwoju ostrego zapalenia trzustki

### Real benefits from proinflammatory cytokines and CRP determination in early phase of acute pancreatitis

<sup>1</sup>Zakład Diagnostyki Katedra Biochemii Klinicznej Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Kierownik: Prof. dr hab. Jerzy W. Naskalski

<sup>2</sup>I Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Jan Kulig

#### Słowa kluczowe:

ostre zapalenie trzustki  
interleukina 8  
interleukina 6  
zespół niewydolności wielonarządowej

#### Key words:

acute pancreatitis  
interleukin 8  
interleukin 6  
multiple organ dysfunction syndrome

Praca sfinansowana z programu badań statutowych nr 501/NKL/239/L

#### Adres do korespondencji:

Dr Beata Kuśnierz-Cabala  
Zakład Diagnostyki  
Katedra Biochemii Klinicznej CMUJ,  
31-501 Kraków, ul. Kopernika 15b  
Tel.: (012) 4248371  
e-mail: mbkusnie@cyf-kr.edu.pl

Ze względu na specyfikę oznaczeń przy pomocy techniki ELISA oraz znaczne koszty z nią związane, wykonywanie pomiarów cytokin prozapalnych nie uzyskało do dnia dzisiejszego statusu badania rutynowego, pozostając tym samym w kręgu parametrów oznaczanych przy okazji badań naukowych prowadzonych przez jednostki kliniczne. Równocześnie, w licznie pojawiających się publikacjach podkreślana jest ich znacząca rola oraz korzyści, jakie można odnosić dla przewidywania ciężkości przebiegu OZT.

Celem niniejszej pracy była próba zweryfikowania tych opinii polegająca na porównaniu użyteczności diagnostycznej pojedynczych, jak i łącznych oznaczeń wybranych cytokin prozapalnych wspólnie z wieloskładnikowymi skalami prognostycznymi w grupie chorych z OZT w ciągu pierwszych 48 godzin od rozpoznania.

*Due to time-consuming and relatively expensive methods of assaying by ELISA, proinflammatory cytokines testing is still done primarily by scientific institutions, and not routinely performed for diagnostic reasons. Concurrently, many scientific publications emphasize their role in pathological processes and high diagnostic accuracy of proinflammatory cytokines testing to predict the course of acute pancreatitis.*

*The aim of our study was to verify these opinions, by evaluating clinical utility of several proinflammatory cytokines, either alone or combined with multiparameter prognostic scales, in acute pancreatitis patients during first 48 hours from diagnosis.*

#### Wstęp

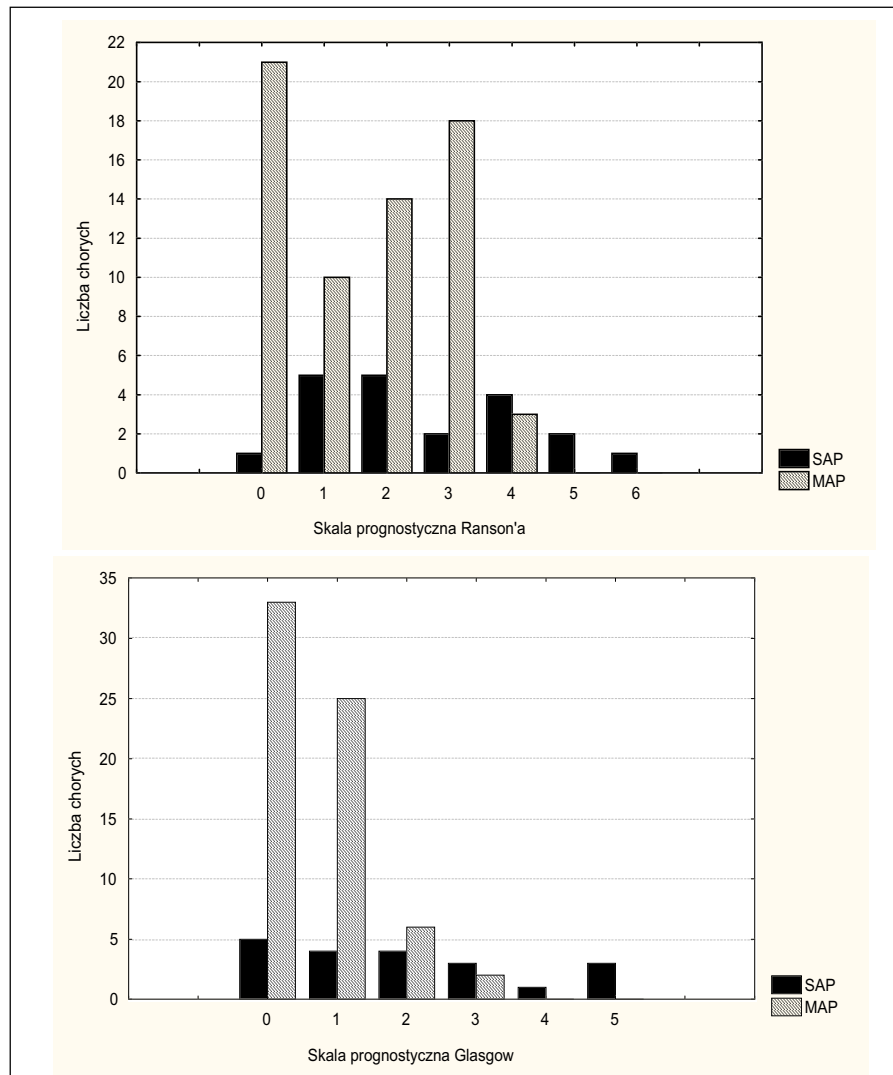
Ostre zapalenie trzustki (OZT) należy do tych schorzeń, dla których pomimo wielu lat intensywnych badań do chwili obecnej nie udało się ustalić patomechanizmu zachodzących zmian, a co za tym idzie brak jest leczenia przyczynowego występujących w jego przebiegu zagrażających życiu powikłań [1]. Stąd też, śmiertelność w przypadku ciężkiego OZT, stanowiącego niemal 20% wszystkich zachorowań wynosi około 20%, a w przypadku zakażenia martwicy trzustki może dochodzić nawet do 50% [2]. Pacjenci, którzy umierają w przebiegu OZT zaliczani są najczęściej do dwu grup. Bliższe 50% zgonów następuje w przeciągu pierwszego tygodnia od rozpoznania OZT i dotyczy głównie chorych, których od samego początku cechuje ciężki przebieg choroby oraz dochodzi do rozwoju uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS) powikłanej przez rozwijający się zespół wielonarządowej niewydolności (MODS). Po tym okresie najczęstszą przyczyną śmierci w grupie chorych z ciężkim OZT są powikłania septyczne, których przy-

czyną jest rozwijająca się martwica trzustki i jej wtórna infekcja [3].

Rekomendowaną najczęściej metodą leczenia zainfekowanej martwicy trzustki jest zabieg chirurgiczny, dyskusyjne pozostaje jednak określenie punktu czasowego, w którym pacjent powinien zostać poddany nekrektomii, jak również ustalenie jednoznacznych wskazań do zabiegu operacyjnego. Aktualnie najczęściej kwalifikacja do zabiegu operacyjnego oparta jest o stan kliniczny chorego, gdyż w niewielu ośrodkach wykonuje się rutynowo biopsję martwicy trzustki w celu pobrania materiału do badania bakteriologicznego. Stąd też, konieczność ustalenia innych obiektywnych i mierzalnych kryteriów oceny obecności infekcji i nasilenia reakcji zapalnej. Wynika to z faktu, iż dane z badań klinicznych nie wykazały korzyści dla pacjenta w postaci zmniejszenia śmiertelności wynikających z przeprowadzenia wczesnego zabiegu chirurgicznego. Co więcej, wczesna interwencja chirurgiczna w tych przypadkach może w efekcie dawać znacznie gorsze prognozy w porównaniu do tych chorych, u których na podobnym etapie

rozwoju schorzenia utrzymywano postępowanie zachowawcze [3]. Często, w grupie chorych z ciężką postacią OZT przyczyną istotnego pogorszenia stanu lub nawet zgonu są wtórne infekcje (bakteryjne lub grzybicze) zlokalizowane poza obszarem martwicy trzustki, infekcja dolnych dróg oddechowych, dróg moczowych, w obrębie powłok jamy brzusznej, czy w końcu posocznica [4]. Aktualnie w diagnostyce oraz monitorowaniu leczenia ciężkich postaci OZT największą przydatność diagnostyczną mają badania obrazowe, w szczególności tomografia komputerowa (CT) z kontrastem. Jednak jej zasadniczą wadą jest ocena obecności powikłań miejscowych bez uwzględnienia zmian ogólnoustrojowych, również niezmiernie istotnych w rozwoju choroby i jej śmiertelnych powikłań. Warto w tym miejscu wspomnieć, że ze względu na skomplikowany i trudny do stosowania w rutynowej praktyce klinicznej system oceny punktowej CT tj.: Balthazar, czy Helsinki na znaczeniu zyskuje system uproszczonej oceny MOP polegający na stwierdzeniu obecności obrzęku krezki (MO – *mesenteric oedema*) albo płynu otrzewnowego (P – *peritoneal fluid*) [5].

Jednakże, idealna metoda oceny ciężkości OZT pozostaje nadal nieznana, a każda próba wyłonienia „złotego standardu”, po czasie staje się kontrowersyjna lub mocno dyskutowana. Wprowadzenie wieloskładnikowych skal prognostycznych tj. Glasgow, Ranson, czy APACHE II miało na celu dokładniejsze przewidywanie ciężkości schorzenia, w praktyce jednak, ich zastosowanie umożliwia zaledwie ocenę stanu klinicznego chorych w chwili badania, zaś wymagany 48-godzinny okres czasu na zebranie kompletu danych do podjęcia decyzji o przekazaniu pacjenta na oddział intensywnej opieki medycznej, znacznie osłabia ich wartość rokowniczą [6,7]. Potwierdzają to między innymi badania *Stimac* i wsp. [8], *Göcmen* i wsp. [9] oraz *Rajaratnam* i wsp. [10], w których wykazano, że skale Ranson, Glasgow i APACHE II prowadziły do błędnej klasyfikacji większości chorych na OZT. Dodatkową wadą zwłaszcza skali APACHE II, jest fakt, że wykazywana trafność diagnostyczna oceniana w badaniach klinicznych prowadzonych na dużych grupach pacjentów, nie sprawdza się w codziennej praktyce lekarskiej w odniesieniu do pojedynczego pacjenta [11,12]. Istotną w tej sytuacji staje się rola potencjalnych czynników ryzyka na wczesnym etapie rozwoju choroby, jaką przypisuje się markerom zapalnym tj.:



**Rycina 1**  
Skale prognostyczne (Ranson'a i Glasgow) wyznaczone u 86 chorych z OZT (postać łagodna: MAP i ciężka: SAP) w 48 godzin od wystąpienia objawów.

Ranson and Glasgow scoring of 86 patients with acute pancreatitis (mild: MAP and severe: SAP forms of AP) at 48hours after diagnosis of AP.

enzymom proteolitycznym, wolnym rodnikom tlenowym, czy cytokinom prozapalnym, a w szczególności IL-6, IL-8, czynnikowi martwicy nowotworów (*Tumor Necrosis Factor*) TNF- $\alpha$ , IL-18 i czynnikowi aktywacji płytek (*Platelet Activating Factor*, PAF) [8,13,14]. Zaważono między innymi, że w przypadkach ciężkiej postaci OZT definiowanej zgodnie z klasyfikacją Atlanta, poziomy badania cytokin oraz białka C-reaktywnego (C-reactive protein, CRP) są znacznie wyższe w porównaniu do postaci o łagodnym przebiegu [8,13,15-21].

W związku z powyższym, celem badania była ocena wartości prognostycznych wieloskładnikowych skal prognostycznych Ranson'a i Glasgow uzupełniona o oznaczanie stężeń IL-6, IL-8, rozpuszczalnych receptorów dla TNF- $\alpha$  oraz białka C-reaktywnego w okresie 48 godzin od rozpoznania OZT.

## Materiał i metodyka

Grupa badana obejmowała łącznie 86 chorych z rozpoznaniem ostrym zapaleniem trzustki, hospitalizowanych i leczonych w I Klinice Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Kryteria włączenia do badania obejmowały wystąpienie typowych objawów tj.: ból w nadbrzuchu, nudności i/lub wymioty trwające nie dłużej niż 96 godzin oraz towarzyszące tym objawom, co najmniej 3-krotne wzrosty aktywności lipazy i amylazy w surowicy krwi. W chwili przyjęcia na oddział pacjenci poddawani byli ocenie podmiotowej i przedmiotowej, badaniom obrazowym oraz diagnostycznym, które służyły do wyznaczenia skal prognostycznych Ranson'a i Glasgow [6]. Ostre zapalenie trzustki o ciężkim przebiegu (*Severe Acute Pancreatitis*; SAP) definiowane było zgodnie z kryteriami Atlanta, jako przypadki OZT, w przebiegu, których doszło do rozwoju niewydolności narządów i/lub powikłań miejscowych takich jak: martwica trzustki, torbiel rzekoma, czy ropień trzustki. Dodatkowo, jeśli taka ocena została przeprowadzona, w jednej z dwóch skal klinicznych chory otrzymali punktację:  $\geq 3$  punktów wg kryteriów Ranson'a lub  $> 8$  punktów w skali APACHE II [22]. W badanej grupie chorych ograniczone do części trzustki ogniska martwicze wykazano u 13 chorych,

u pozostałych 7 pacjentów martwica obejmowała cały narząd, a chorzy ci leczeni byli na oddziale intensywnej opieki medycznej. W celu potwierdzenia martwicy u chorych wykonano badanie tomografii komputerowej z użyciem kontrastu. Przypadki zachorowań związane z minimalnym uszkodzeniem narządu, ulegające w dalszym jego przebiegu samoograniczeniu określano jako postać łagodną OZT (*Mild Acute Pancreatitis*; MAP). Grupę tą reprezentowało łącznie 66 chorych.

Próbki krwi do badań rutynowych oraz w celu przeprowadzenia oznaczeń cytokin i CRP pobierano w chwili rozpoznania OZT, a następnie powtarzano w ciągu kolejnych 2 dni. Po dostarczeniu do laboratorium, krew była wirowana z prędkością 1000 x g przez okres 10 minut, a uzyskana w ten sposób surowica krwi wykorzystana została do przeprowadzenia oznaczeń parametrów wchodzących w skład analizowanych skal prognostycznych na automatycznym analizatorze Modular P firmy Roche Diagnostics. Pozostała po rutynowych badaniach surowica była w dalszym etapie porcjowana i zamrażana w temperaturze -70°C. Badania IL-6, IL-8 oraz sTNFR1/sTNFR2 wykonywano po zgromadzeniu optymalnej liczby próbek zapewniającej ekonomiczne wykorzystanie zestawu ELISA.

Do oznaczeń IL-6 wykorzystano zestaw Enzyne Amplified Sensitivity Immunoassay: IL-8 EASIA TM, firmy Biosource Europe S.A., Belgium, do badania stężenia IL-6 (IL-6 EASIA TM kit Medgenics Diagnostics S.A., Belgium), natomiast do wyznaczenia poziomów rozpuszczalnych receptorów dla TNF- $\alpha$  (sTNFR55/TNFR75) zestaw Medgenix Combo sTNFR1/TNFR2 firmy Biosource Europe S.A. Belgium. Stężenia białka CRP zmierzono wykorzystując technikę immunonefeliometrii na aparacie Nephelometer II firmy Dade Behring, Marburg, Germany.

Analiza statystyczna obejmowała ocenę normalności rozkładów wszystkich parametrów, którą przeprowadzono przy pomocy testu *Kormogolowa-Smirnowa*. W przypadku rozkładów o charakterze nieparametrycznym zmienne przedstawiano jako wartość mediany. W celu porównania dwóch grup pacjentów wykorzystano test *U Mann-Whitney'a*. Jako znamienne statystycznie przyjęto wartości, których p mieściło się poniżej 0,05. Wartości odcięcia dla poszczególnych parametrów wyznaczono wykorzystując analizę krzywych ROC. Badania statystyczne przeprowadzono z wykorzystaniem pakietu Statistica 6.0 (Statsoft Inc., Tulska, USA) oraz StatsDirect 1.7.3. (StatsDirect Ltd., Cambridge, England).

Badanie otrzymało wymaganą w takiej sytuacji zgodę komisji biotycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego (nr KBET/369/B/2003).

## Wyniki

Analizie porównawczej poddano dwie grupy chorych: 20 pacjentów z ciężką (SAP) oraz 66 z łagodną postacią OZT (MAP). Wartość skali *Ranson'a* powyżej 3 punktów, klasyfikująca chorych do grupy o ciężkim przebiegu posiadała 23 chorych (27%), u 9 z nich rozwinęła się SAP (potwierdzona CT), natomiast u pozostałych 14 przebieg schorzenia oceniono jako średnio-ciężki. W przypadku skali Glasgow, powyżej 3 punktów osiągnęło 9 chorych (10,5%), wśród których 7 zakwalifikowano jako SAP oraz 2-óch jako MAP (rycina 1). Analiza statystyczna potwierdziła wysoką swoistość diagnostyczną obu porównywanych skal: Glasgow

**Tabela I**

**Wartość diagnostyczna wieloskładnikowych skal prognostycznych Ranson'a i Glasgow w przewidywaniu ciężkości przebiegu ostrego zapalenia trzustki.**

Diagnostic accuracy of Ranson and Glasgow scoring systems in prediction of severe acute pancreatitis.

Wartość punktowa skali	Czułość diagnostyczna (%)	Swoistość diagnostyczna (%)	PPV (%)	NPV (%)	Dokładność diagnostyczna (%)
Glasgow $\geq$ 3	35	97	75	83	83
Ranson $\geq$ 3	45	79	39	83	71

(PPV, positive predictive value – dodatnia wartość prognostyczna; NPV, negative predictive value – ujemna wartość prognostyczna)

**Tabela II**

**Korzyści kliniczne wynikające z oznaczeń wybranych cytokin oraz białka CRP z uwzględnieniem wartości czułości i swoistości diagnostycznej w przewidywaniu ciężkości przebiegu OZT.**

Clinical efficiency of studied cytokines and CRP levels with the respective sensitivity and specificity for prediction of severe AP.

Parametr badany	Czas od momentu wystąpienia objawów (godziny)	Wartość odcięcia	Czułość diagnostyczna (%)	Swoistość diagnostyczna (%)
IL-6 (pg/mL)	24	49,96	100	100
	48	35,74	100	100
IL-8 (pg/mL)	24	23,45	55,0	69,4
	48	18,09	90,0	72,2
sTNFR55 (ng/mL)	24	5,64	80,0	66,6
	48	4,44	95,0	66,6
sTNFR75 (ng/mL)	24	8,55	95,0	61,1
	48	9,51	90,0	61,1
CRP (mg/l)	24	128,3	55,0	77,1
	48	125,7	85,0	55,5

(sTNFR55/sTNFR75: rozpuszczalne receptory TNF- $\alpha$ ; IL-6: interleukina 6; IL-8: interleukina 8; CRP: C-reactive protein)

**Tabela III**

**Efektywność diagnostyczna łącznego stosowania skal prognostycznych Ranson'a, Glasgow oraz wybranych cytokin i CRP w przewidywaniu ciężkości przebiegu OZT (drugi dzień od wystąpienia objawów).**

Diagnostic accuracy of Ranson and Glasgow scoring systems with added cytokines or CRP levels in prediction of severe acute pancreatitis (2nd day after diagnosis).

Skala prognostyczna + cytokiny/CRP	Czułość diagn. (%)	Swoistość diagn. (%)	PPV (%)	NPV (%)	Dokładność diagnostyczna (%)
Glasgow + IL-6	55	97	84,6	87,7	87,2
Ranson + IL-6	70	68,2	40	88,2	68,6
Glasgow + IL-8	55	97	84,6	87,7	87,2
Ranson + IL-8	70	97,6	33,3	86,4	60,5
Glasgow + sTNFR55	55	93,9	73,3	87,3	84,9
Ranson + sTNFR55	70	57,6	33,3	86,4	60,5
Glasgow + sTNFR75	50	97	83,3	86,5	86
Ranson + sTNFR75	70	59,1	34,1	86,7	61,6
Glasgow + CRP	55	90,9	64,7	87	82,6
Ranson + CRP	65	54,5	30,2	83,7	57

(97%) i *Ranson* (79%), towarzyszyła im jednak stosunkowo niska czułość diagnostyczna wynosząca: 35% i 45%, odpowiednio. Wartość diagnostyczna obu klasyfikacji dla przewidywania ciężkiego przebiegu OZT przedstawiona została w tabeli I.

W ciągu 48 godzinowego okresu obserwacji, u pacjentów z SAP, średnie stęże-

nia badanych cytokin prozapalnych (sTNFR55/sTNFR75, IL-6, IL-8) oraz CRP były znacznie wyższe w porównaniu do postaci MAP ( $p < 0,001$ ; test *U Mann-Whitney*). Analiza krzywych ROC wykazała ponadto, że oznaczanie IL-6 można uznać za najlepszy, pojedynczy czynnik predykcyjny ciężkiego przebiegu OZT zarówno w chwili przyjęcia, jak

i w kolejnych dniach obserwacji (czułość i swoistość 100%) (tabela II). Oznaczenie rozpuszczalnych receptorów dla TNF- $\alpha$  bezpośrednio po rozpoznaniu wykazało ich znaczną przydatność diagnostyczną dla rozpoznawania przypadków, które w przebiegu choroby ulegały powikłaniom. Wartość odcięcia równa 8,55 ng/ml dla sTNFR75 w pierwszej dobie pozwala na rozpoznanie przypadków SAP z czułością diagnostyczną 95%, natomiast receptor sTNFR55 podobną czułość diagnostyczną zyskuje dopiero w 2-giej dobie hospitalizacji dla wartości odcięcia 4,44 ng/ml (tabela II). Również w 2-giej dobie wysoką 90% czułość diagnostyczną uzyskano dla IL-8 (punkt odcięcia: 18,09 pg/ml) oraz dla oznaczeń CRP, w przypadku, którego przekroczenie stężenia 125,7 mg/l pozwoliło na rozpoznanie powikłań martwiczych z czułością 80% i swoistością 55%. Wybrane markery zapalne w każdym przypadku cechuje znacznie wyższa czułość diagnostyczna w porównaniu do wydolności diagnostycznej obu ocenianych wieloskładnikowych skal prognostycznych.

Szeroko stosowane przez klinicystów skale prognostyczne Glasgow i *Ranson* poza funkcjami rokowniczymi, pozwalają na bieżącą ocenę stanu chorych. Ze względu na stosunkowo niską czułość diagnostyczną skale te wymagają jednak uzupełnienia o dodatkowe parametry diagnostyczne. Włączenie oznaczanych cytokin prozapalnych podnosi czułość diagnostyczną skali *Ranson* do wartości 70%, natomiast swoistość diagnostyczna w zależności od doboru cytokiny mieści się w zakresie od 58% do 68% (tabela III). W przypadku klasyfikacji Glasgow łączna wydolność diagnostyczna wzrosła do 50-55%.

## Dyskusja

W patogenezie zespołu uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS), do której rozwoju dochodzi w przypadku powikłanych przypadków OZT kluczową rolę odgrywają cytokiny, w szczególności zaś, zaburzenie równowagi pomiędzy tymi o działaniu pro oraz przeciwzapalnym [16]. W OZT o ciężkim przebiegu, dodatkowy wzrost stężenia cytokin o charakterze prozapalnym (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8) może być związany z produkowanymi przez bakterie lipopolisacharydami i bakteryjnymi makromolekułami, które wiążą się z fagocytami jednojądrzastymi poprzez receptor zlokalizowany na powierzchni komórki CD14 [1]. Wzrost ekspresji po-

wierzchniowej  $\beta$ 2-integriny CD11b/CD18 na monocytach i neutrofilach towarzyszy jednoczesnemu obniżeniu komórkowej adhezji molekuł tj. L-selektyna, która będąc uznanym markerem aktywacji fagocytarnej stanowi ważny sygnał uogólnionego procesu zapalnego [1]. W przypadku ciężkiego i powikłanego przebiegu OZT dochodzi, zatem do gwałtownej supresji immunologicznej, której natężenie można przewidzieć oznaczając poziom cytokin przeciwzapalnych, w tym przypadku IL-10 [16]. Jednakże, jak podają badania *Kylänpää-Bäck* i wsp. [1] oraz *Rau* i wsp. [15] podejmowanie na tym etapie próby terapeutycznej modyfikacji odpowiedzi immunologicznej zmierzającej do ograniczenia jej nadreaktywności, nie zawsze przynosi jednoznaczne korzyści dla pacjenta. Rozwijająca się wówczas niezdolność organizmu do utrzymania równowagi stężeń cytokin uczestniczących w kaskadzie zapalnej tj. obniżenie stężeń cytokin przeciwzapalnych, czego odzwierciedleniem jest właśnie niski poziom IL-10 wraz z jednoczesnym niekontrolowanym wzrostem stężenia pozostałych mediatorów nasilających zapalenie może stanowić zasadniczy element rozwoju ciężkich postaci OZT, co z praktycznego punktu widzenia może być pomocne w wyłonieniu z grupy wszystkich chorych, dla których rokowanie jest niekorzystne [16]. Obserwacje te pokrywają się z wynikami autorów niniejszej pracy, w której dodatkowo podano wartości czułości diagnostycznej wybranych markerów zapalnych dla rozpoznania wszystkich przypadków zagrożonych powikłaniami. Najwyższą pojedynczą zdolność rozpoznawania SAP, podobnie jak w badaniu *Stimac* i wsp. [8] osiągnięto dla oznaczeń IL-6 oraz rozpuszczalnego receptora sTNFR75 już w ciągu pierwszych 24 godzin od rozpoznania. Pozostałe markery znacznie wyższą przydatność diagnostyczną osiągają po upływie 48 godzinach, a każda z uzyskanych wartości czułości diagnostycznej przewyższa zdolności rokownicze wieloskładnikowych skal *Ranson'a* i Glasgow. Możliwość podejmowania decyzji diagnostycznych w oparciu o łączne oznaczenie bogatej gamy parametrów biochemicznych wchodzących w skład analizowanych skal prognostycznych oraz wybranych cytokin prozapalnych pozwala, na tym etapie rozwoju powikłań odnosić korzyści zbliżone do informacji, jakie niesie ze sobą badanie tomografii komputerowej z kontrastem [23]. W chwili obecnej większość cytokin oznaczanych w laboratorium

wykonywana jest przy użyciu techniki ELISA, która ze względu na koszty oraz konieczność zebrania większej liczby surowic, nie pozwala na uzyskanie wyniku w czasie umożliwiającym bieżącą ocenę stanu chorego i modyfikację prowadzonej terapii. Alternatywę dla zaproponowanych powyżej cytokin prozapalnych może stanowić pomiar białka C-reaktywnego, w którego syntezę wątrobową w hepatocytach zaangażowane są obie oznaczane w badaniu cytokiny tj.: TNF- $\alpha$ , jak i IL-6 [7, 21]. Pomimo stosunkowo niewysokiej czułości diagnostycznej pojedynczego pomiaru CRP w 24 godziny od zachorowania wynoszącej zaledwie 55% (*cut-off point*: 128,3 mg/l), kolejna doba przynosi znaczny wzrost tej wartości do 85% (125,7 mg/l) przewyższając nawet te, które uzyskano po dołączeniu do wieloczynnikowych skal prognostycznych Glasgow (55%) i *Ranson* (65%). Również w opracowaniu zbiorowym przygotowanym przez *Al-Bahrani* i wsp. [24], pojedyncze pomiary CRP dokonane w tych samych punktach czasowych dają podobne wartości czułości diagnostycznej, potwierdzając tym samym przydatność białek ostrej fazy we wczesnym rokowaniu przebiegu OZT.

## Piśmiennictwo

1. **Kylänpää-Bäck ML, Takala A, Kemppainen E et al.** Cellular markers of systematic inflammation and immune suppression in patients with organ failure due to severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2001; 10: 1100.
2. **Bank S.** Clinical course of acute pancreatitis: what has changed in recent years? In: Buchler M.W., Uhl W., Friess H., Malfertheiner P: *Acute pancreatitis. Novel concepts in biology and therapy.* Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag. 1999; 163.
3. **Lee JK, Kwak KK, Park JK, Yoon WJ et al.** The efficacy of nonsurgical treatment of infected pancreatic necrosis. *Pancreas* 2007; 34: 399.
4. **Bhatia M, Wong FL, Cao Y et al.** Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2005; 5: 132.
5. **King NK, Powell JJ, Redhead D, Siriwardena K.** A simplified methods for computed tomographic estimation of prognosis in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2003; 4: 433.
6. **Ranson JHC.** Diagnostic standards for acute pancreatitis. *World J Surg* 1997; 21: 136.
7. **Imamura T, Tanaka S, Yoshida H et al.** Significance of measurement of high-sensitivity C-reactive protein in acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2002; 37, 935.
8. **Stimac D, Fisić E, Milic S, Bilic-Zulle L, Peric R.** Prognostic values of IL-6, IL-8 and IL-1- in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 209.
9. **Göçmen E, Kilic Y, Yoldas O et al.** Comparison and validation of scoring systems in a cohort of patients treated for biliary acute pancreatitis. *Pancreas* 2007; 34: 66.
10. **Rajaratnam S, Martin I.** Admission serum glucose level: an accurate predictor of outcome in gallstone pancreatitis. *Pancreas* 2006; 33: 27.
11. **Berger HG, Rau B, Mayer J et al.** Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg* 1997; 21: 130.

12. **Gunning K, Rowan K.** ABC of intensive care. Outcome data and scoring systems. *BMJ* 1999; 319: 241.
13. **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.
14. **Granger J, Remick D.** Acute pancreatitis: models, markers, and mediators. *Shock* 2005; Suppl 1: 45.
15. **Rau BM, Kruger CM, Schilling MK.** Anti-cytokine strategies in acute pancreatitis: pathophysiological insights and clinical implications. *Rocz Akad Med Białymst* 2005, 50, 106.
16. **Laveda R, Martinez J, Munoz C et al.** Different profile of cytokine synthesis according to the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5309.
17. **Dib M, Zhao X, Wang E, Andersson E, Dreesen G, Andresson R.** Acute phase response in acute pancreatitis: comparison with abdominal sepsis. *Scand J Gastroenterol* 2003, 10, 1072.
18. **Koussoulas V, Tzivras M, Karaginni V, Spyridaki E et al.** Monocyte in systemic inflammatory response syndrome: Differences between sepsis and acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 7: 6711.
19. **Chen P, Yuan Y, Zhan L, Xu J.** Serum matrix metalloproteinase 9 as a marker for the assessment of severe acute pancreatitis. 2006; 208: 261.
20. **Gomez-Cambronero LG, Sabater L, Pereda J et al.** Role of cytokines and oxidative stress in the pathophysiology of acute pancreatitis: therapeutic implications. *Current Drugs Targets-Inflammation. Allergy* 2002; 1: 393.
21. **Kusnierz-Cabala B, Kedra B, Sierzega M.** Current concepts on diagnosis and treatment of acute pancreatitis. *Adv Clin Chem* 2003; 37: 47.
22. **Bradley EL.** A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg* 1993; 128: 586.
23. **Besselink A, Santvoort H, Bollen T et al.** Describing computed tomography findings in acute necrotizing pancreatitis with the Atlanta Classification. *Pancreas* 2006; 33: 331.
24. **Al-Bahrani AZ, Ammori BJ.** Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. *Clin Chim Acta* 2005; 362: 26.