

Ocena stężenia interleukiny 6 i interleukiny 10 w surowicy krwi u chorych z ostrym zapaleniem trzustki

Evaluation of interleukin 6 and interleukin 10 serum levels in patients with acute pancreatitis

Justyna Cielecka¹, Jerzy Badowski², Jacek Cywiński¹, Jacek Śmigieński¹, Joanna Ulańska¹, Krzysztof Kołomecki²

¹Oddział Chirurgii Ogólnej Szpitala MSWiA, Łódź (Department of General Surgery, Hospital of the Ministry of Internal Affairs, Łódź, Poland)

²Klinika Chirurgii Endokrynologicznej i Ogólnej Instytutu Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego, Łódź (Department of General and Endocrinological Surgery, Medical University, Łódź, Poland)

Streszczenie

Wstęp: Nadal nie ma prostych wskaźników wcześniej oceniających rokowanie w ostrym zapaleniu trzustki. Celem niniejszej pracy była ocena stężenia interleukiny 6 (IL-6) i interleukiny 10 (IL-10) we krwi u chorych z ostrym zapaleniem trzustki i odpowiedź na pytanie, czy ocena tych parametrów może mieć znaczenie prognostyczne w ocenie ciężkości przebiegu choroby.

Materiał i metody: Badania przeprowadzono u 21 chorych z łagodną postacią ostrego zapalenia trzustki i 13 osób z ciężką postacią tego schorzenia, wśród których 3 chorych zmarło. Stężenie IL-6 i IL-10 we krwi oceniano w dniu przyjęcia (1 doba) oraz w 3. dobie hospitalizacji.

Wyniki: Stężenie IL-6 i IL-10 było wyższe zarówno w 1., jak i w 3. dobie hospitalizacji w ciężkiej postaci ostrego zapalenia trzustki. U pacjentów, którzy zmarli z powodu tego schorzenia, stwierdzono najwyższe stężenie obu interleukin.

Wnioski: Oznaczenie stężeń IL-6 i IL-10 w surowicy krwi wykazuje dużą wartość rokowniczą w prognozowaniu ciężkiego przebiegu ostrego zapalenia trzustki i niepomyślnego zejścia choroby.

Słowa kluczowe: ostre zapalenie trzustki, interleukina 6, interleukina 10

Abstract

Background: There are still no simple markers for an early prediction of the outcome in acute pancreatitis (AP). The aim of our study was to evaluate serum levels of interleukin 6 and interleukin 10 in patients with acute pancreatitis, and answer the question whether the evaluation of these parameters is able to establish a prognosis in acute pancreatitis.

Material and methods: This study included 21 patients with mild acute pancreatitis (AP) and 13 patients with severe AP, with 3 deaths among them. Serum levels of IL-6 and IL-10 were determined on the day of admission (1 day) and on day 3 of the patient's hospital stay.

Results: Serum levels of IL-6 and IL-10 were higher in severe acute pancreatitis both on the 1st and the 3rd day of hospitalization. The highest levels of both interleukins were observed among patients who died because of acute pancreatitis.

Conclusions: The evaluation of IL-6 and IL-10 serum levels indicates their great value in prognosticating severe acute pancreatitis and an unfavorable lethal outcome of disease.

Key words: acute pancreatitis, interleukin-6, interleukin-10

Wstęp

Ostre zapalenie trzustki to proces zapalny, który może przebiegać z uszkodzeniem narządu w różnym stopniu — od łagodnej postaci obrzęku śródmiąższowego, do ciężkiej, powikłanej krwawieniem i martwicą mięszu trzustki oraz tkanki tłuszczowej okołotrzustkowej. W większości przypadków choroba przebiega łagodnie. Ciężką postać ostrego zapalenia trzustki rozpoznaje się u około 20% pacjentów, z czego około 15–25% kończy się niepomyślnym zejściem [1–3]. W przypadku obrzękowej postaci schorzenia stosuje się leczenie zachowawcze. Problem terapeutyczny stanowi ciężka postać ostrego zapalenia trzustki wymagająca wczesnego intensywnego leczenia obejmującego stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania, całkowitego żywienia pozajelitowego, a także leczenia operacyjnego.

Nadal nie ma prostych wskaźników jednoznacznie oceniających rokowanie u poszczególnych chorych. Powszechnie przyjęte skale APACHE II [1, 4] i Ransona [1] oceniające ciężkość ostrego zapalenia trzustki wymagają wykonania wielu badań i są bardzo skomplikowane. Znalazienie wskaźników, których wartość stężenia we krwi chorych na ostre zapalenie trzustki już w 1. dobie mogłoby sugerować dalszy przebieg choroby, miałoby bardzo duże znaczenie praktyczne, gdyż umożliwiłoby wczesne wdrożenie leczenia o odpowiedniej intensywności u tych chorych.

Wyniki licznych badań wskazują, że takim właśnie wskaźnikiem mogłaby być interleukina 6 (IL-6) — prozapalna cytokina będąca głównym mediatorem indukcji białek ostrej fazy, odgrywająca dużą rolę w patogenezie chorób o podłożu urazowym, infekcyjnym i zapalnym. Synteza IL-6 zachodzi w różnych komórkach organizmu człowieka poddanych odpowiedniej stymulacji. Głównym źródłem IL-6 podczas reakcji zapalnych są prawdopodobnie monocyty i makrofagi oraz komórki śródbłonna i fibroblasty [3, 5].

Interleukina 10 (IL-10) jest przeciwstawnie działającą cytokiną. Wywiera ona silne działanie przeciwzapalne, hamuje kilka funkcji monocytów i makrofagów, włączając w to wytwarzanie IL-6, a także interleukiną 8 (IL-8), interleukiną 1 (IL-1), czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*), ICAM-1 (*intercellular adhesion molecules-1*). Wpływa także na zmniejszenie odpowiedzi komórkowej poprzez hamowanie wytwarzania interleukiny 2 (IL-2) i interferonu γ (IFN- γ) [3, 5, 6].

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena stężenia we krwi IL-6 i IL-10 w 1. i 3. dobie pobytu pacjenta w szpitalu jako czynnika rokowniczego dla określenia przebiegu choroby oraz ryzyka niepomyślnego zejścia w przebiegu ostrego zapalenia trzustki oraz określenie korelacji między stężeniem we krwi IL-6 a IL-10 w ostrym zapaleniu trzustki.

Material i metody

Badania przeprowadzono u 23 mężczyzn w wieku 23–84 lat (średnio 48,3 roku) i 11 kobiet w wieku 43–85 lat

Introduction

Acute pancreatitis is defined as an acute inflammatory disease with pancreatic lesions of various degrees. Two main pathological forms of acute pancreatitis are recognizable: a mild interstitial edema, and a more severe necrosis of the pancreas and adjacent soft tissue complicated by haemorrhagia. Most patients with pancreatitis have a relatively mild form of the disease. Severe acute pancreatitis occurs in 20% of patients, with a 15–25% mortality rate [1–3]. The outcome with conservative treatment in patients with edematous pancreatitis is satisfactory. Early intensive treatment of severe acute pancreatitis, including broad-spectrum antibiotherapy, complete parenteral nutrition and surgical procedures, remains the therapeutic problem.

The markers predicting the outcome in individual patients are still being studied. The most common, Ranson's [1] and APACHE II [1, 4] criteria, are very complicated and require many examinations to be performed. Finding markers with serum levels in the first 24 hours, determining a disease's evolution would be of great practical importance due to the possibility of early adjusted intensive therapy.

The main mediator of acute phase protein stimulation, an inflammatory cytokine — interleukin 6 (IL-6) has been shown to be as such a marker in many studies. It plays a part in infectious, inflammatory and traumatic disorders. IL-6 is secreted intracellularly in many tissues of the human body after stimulation. Probably, monocytes, macrophages, endothelial cells and fibroblasts are the main IL-6 source during an inflammatory reaction [3, 5].

Interleukin 10 is cytokine of antagonistic activity. It acts anti-inflammatorily by the suppression of monocytes and macrophages and the inhibition of IL-6 and IL-8, IL-1, TNF- α , ICAM 1 secretion. It also diminishes the cellular response by inhibiting IL-2 and IFN- γ production [3, 5, 6].

Aim of study

Our objective was to estimate the plasma concentration of IL-6 and IL-10 in patients on the first and the third day after admission as a factor in predicting the severity of the disease and the risk of a bad clinical outcome.

Material and methods

The research was taken from 23 males aged from 23 to 84 years old (average 48.3) and 11 females aged from 43 to 85 years old (average 67.8) treated for acute pancreatitis from January 2003 until February 2004 in the Surgical Ward of the MSWiA Hospital in Łódź.

The research was accepted by the Bioethics Committee of Medical University in Lodz and involved patients with acute pancreatitis, which was diagnosed on the basis of a physical examination, laboratory tests, ultrasonography and computer tomography of the abdomen. Patients were deemed qualified for our research 24 hours after the onset of pain, so the words "24 hours after admission" mean the first 24 hours of the disease.

(średnio 67,8 roku) leczonych w okresie od stycznia 2003 roku do lutego 2004 roku na Oddziale Chirurgii Ogólnej Szpitala MSWiA w Łodzi z powodu ostrego zapalenia trzustki. Badanie zatwierdziła Komisja Bioetyki przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi.

Do badania włączono chorych, u których na podstawie badań przedmiotowego, podmiotowego, badania laboratoryjnego i USG albo tomografii komputerowej jamy brzusznej rozpoznano ostre zapalenie trzustki. U pacjentów zakwalifikowanych do badania dolegliwości występowały nie dłużej niż 24 godziny, dlatego też określenie „1. doba pobytu” jest równoznaczne z pierwszą dobą choroby. W 2. dobie pobytu wszystkich chorych dodatkowo oceniono według skali Ransona i APACHE II. Następnie kwalifikowano retrospektywnie na podstawie oceny w systemie Atlanta do grupy ostrego zapalenia trzustki o łagodnym przebiegu — MAP (*mild acute pancreatitis*) (grupa I) lub do grupy ostrego zapalenia trzustki o ciężkim przebiegu choroby — SAP (*severe acute pancreatitis*) (grupa II). Do MAP zakwalifikowano 21 osób i wśród tych chorych nie stwierdzono żadnego zgonu, natomiast w grupie SAP, którą stanowiło 13 osób, stwierdzono 3 zgony (23%). Do dalszej analizy danych grupę SAP podzielono na dwie podgrupy: chorych z ciężką postacią ostrego zapalenia trzustki, którzy przeżyli — dalej nazywaną SAP oraz chorych z ciężką postacią choroby, którzy nie przeżyli — SAPwD (*severe acute pancreatitis with decease*) (grupa III).

Pobieranie krwi do badania stężenia IL-6 i IL-10 odbywało się w dniu przyjęcia do szpitala (doba 1) wraz z pobieraniem krwi do podstawowych badań dodatkowych oraz w 3. dobie pobytu. Krew pobierano z żyły odfokcyjnej metodą bezkontaktową do próbki próżniowej. Natychmiast po pobraniu krew odwirowano, a następnie do czasu wykonania oznaczenia przechowywano w temperaturze -20°C . Oznaczeń dokonywano w surowicy krwi metodą ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) testem firmy Bender Med. Systems. Próg czułości testu dla IL-6 wynosi 1,4 pg/ml, natomiast dla IL-10 — 1 pg/ml.

W celu weryfikacji istotności statystycznej różnic między grupami wykonano analizę wariancji. W przypadku gdy analiza ta wykazała istotne różnice, wykonano test z grupy testów *post-hoc*, to znaczy test Fischer LSD. W analizie statystycznej przyjęto poziom istotności $p = 0,05$. Jako miarę korelacji użyto unormowanego współczynnika korelacji *r*-Pearsona. Badano także istotność statystyczną tego współczynnika. Ocenę przydatności oznaczenia stężeń poszczególnych interleukin wykonano, obliczając czułość i swoistość badań dla określonych punktów odcięcia. Punkty odcięcia wyznaczono, dodając do średniej wartości stężenia odpowiedniej interleukiny w danej postaci 1,5 odchylenia standardowego.

Wyniki

Badania przeprowadzono u 23 mężczyzn w wieku 23–84 lat (średni 48,3 roku) i 11 kobiet w wieku 43–85 lat (średnio 67,8 roku). Średnia wieku była najwyższa w grupie SAR i wynosiła 64 lata, lecz różnica ta nie była istotna statystycznie.

48 hours after admission patients were additionally assessed in using Ranson and APACHE II scores. Next the patients were divided retrospectively on the basis of an Atlanta score into two groups: the first — mild acute pancreatitis MAP (group I) and the second — severe acute pancreatitis (group II). In the first group with mild acute pancreatitis there were 21 patients and all patients survived and in the second group with the severe acute pancreatitis there were 13 patients and three of them died (23%). To further analysis the patients with severe acute pancreatitis were divided into another two groups: SAP — severe acute pancreatitis and SAPwD — severe acute pancreatitis with decease (group III).

Collecting blood samples to measure the rate of IL-6 and IL-10 was done at admission along with all other tests and then on the third day after admission. The blood was collected using the basilic vein contactless method into the vacuum test-tube. It was centrifuged immediately after collection and stored at 20 degrees Celsius. We used the Bender Med. Systems' test and the ELISA method in our research. The sensitivity level for IL-6 was 1.4 pg/ml and for IL-10 it was 1 pg/ml.

In order to verify the statistically significant differences between the groups we carried out a variance analysis. If the analysis showed significant differences we performed one of the post-hoc tests, namely, the Fisher LSD test. In the statistical analysis, the level of significance was $p = 0.05$. To estimate the correlation we used the Pearson's correlation parameter — *r*. We also assessed the statistical significance of this parameter. We assessed the usefulness of estimating the level of interleukines by estimating the sensitivity and specificity of the test for given points of abscission. Points of abscission were measured by adding a 1.5 standard deviation to the average plasma concentration of interleukin.

Results

The research was taken from 23 males aged from 23 to 84 years old (average 48.3) and 11 females aged from 43 to 85 years old (average 67.8). The average age, 64 years old, was highest in the group of patients with severe acute pancreatitis, but it was not statistically significant.

Patients spent different lengths of time in hospital depending on the group. In the first group it was on average 8.6 ± 3.4 days, in the second group it was 24.4 ± 27.4 days and in the third group it was 12.7 ± 16.8 days. However, there was a statistically significant difference between the first and the third group ($p < 0.05$).

In addition, the patients were divided into subgroups depending on the etiology of the acute pancreatitis. The causes were cholecystolithiasis, alcohol or an unknown etiology. The highest average plasma concentrations of IL-6 as well as IL-10 were found in the first group with cholecystolithiasis. However, the etiology and the plasma concentration of IL-6 and IL-10 did not correlate as well as the assessment in the Ranson and APACHE II scores. In conclusion, these parameters can not be used to estimate the etiology of the disease.

Czas pobytu w szpitalu różnił się między grupami i wynosił średnio w I grupie $8,6 \pm 3,4$ dnia, w II grupie $24,4 \pm 27,4$ dnia, w III grupie $12,7 \pm 16,8$ dnia. Jednak różnica istotna statystycznie w tym zakresie była jedynie między grupami I a II ($p < 0,05$).

Chorych ponadto podzielono na trzy podgrupy w zależności od etiologii, gdzie przyczyną ostrego zapalenia trzustki była kamica żółciowa, alkohol lub etiologia była nieznana. Średnie wartości stężeń zarówno IL-6, jak i IL-10 były najwyższe w schorzeniu o etiologii kamiczej. Jednak nie stwierdzono korelacji między etiologią a stężeniami interleukin 6 i 10, a także oceną według skali Ransona i APACHE II. A zatem, na podstawie wyżej wymienionych parametrów nie można wnioskować o etiologii choroby.

Określono strukturę występowania różnego przebiegu choroby dla obu płci. Wyniki zamieszczono na rycinach 1, 2.

Ponadto określono strukturę etiologii dla całej populacji oraz dla poszczególnych płci. Wyniki zamieszczono na rycinach 3–5.

Najwyższe średnie wartości stężeń IL-6 zaobserwowano w 1. dobie pobytu we wszystkich grupach chorych i pomiędzy wszystkimi badanymi grupami stwierdzono różnicę istotną statystycznie ($p < 0,05$) (ryc. 6).

Tak wysoka czułość i swoistość dowodzą bardzo dużej przydatności pomiaru stężenia IL-6 w celu oceny rokowania ciężkiego przebiegu choroby oraz jej niepomyślnego zejścia (tab. I, II).

Średnie wartości stężeń IL-6 oznaczanej w 3. dobie pobytu były niższe w 1. dobie, a różnicę istotną statystycznie wykazano jedynie między grupami I a II oraz I i III ($p < 0,05$). Nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie między grupą SAP a SAPwD (ryc. 7).

Niższa wartość czułości w badaniu przydatności oznaczenia stężenia IL-6 w 3. dobie od wartości w 1. dobie trwania choroby świadczy o nieco gorszej wartości rokowniczej testu dla prognozowania jej ciężkiego przebiegu (tab. III). Dla rokowania niepomyślnego zejścia choroby ze względu na bardzo niską czułość badanie to nie wykazuje przydatności rokowniczej (tab. IV).

Our research also estimated the structure of the severity of the disease for both sexes. The results are included on the diagrams below (Fig. 1, 2).

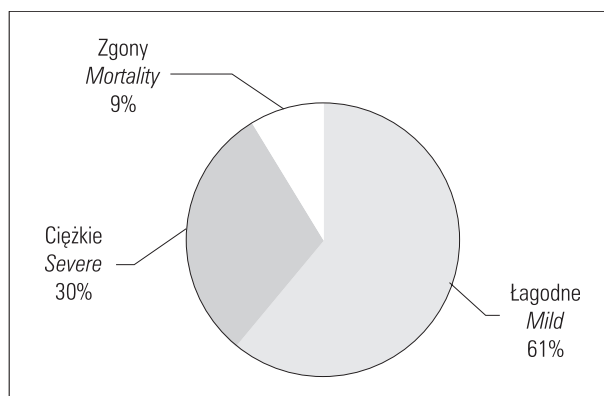
Moreover, we assessed the structure of the etiology for the whole population and for both sexes. The results are included in the diagrams below (Fig. 3–5).

The highest average rates of IL-6 were assessed on the first day after admission in all groups of patients and there was a statistically significant difference between all groups ($p < 0,05$) (Fig. 6).

Such sensitivity proves the usefulness of assessing the plasma concentration of IL-6 to predict the severity of the disease as well as a negative clinical outcome (Tab. I, II).

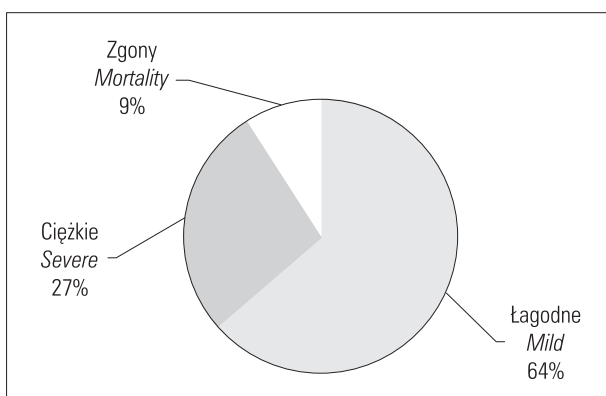
The average rate of plasma concentration of IL-6 on the third day after admission was lower than on the first day and a statistically significant difference was noticed between groups I and II and I and III ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the group of patients with severe acute pancreatitis who survived and the group with a negative clinical outcome (Fig. 7).

Because the sensitivity of the test for IL-6 on the third day after admission is lower than on the first day, it is less useful for predicting the severity of the disease (Tab. III, IV).



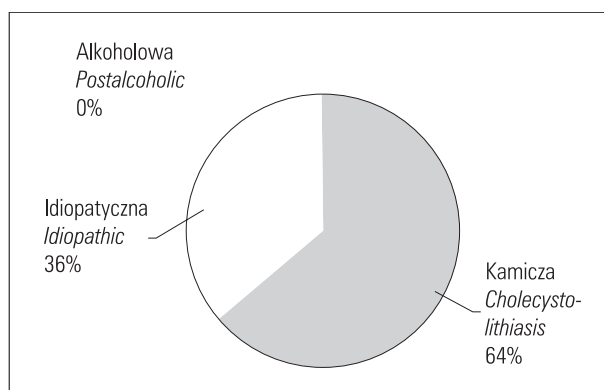
Rycina 2. Struktura przebiegu ostrego zapalenia trzustki u mężczyzn

Figure 2. Structure of severity in male patients



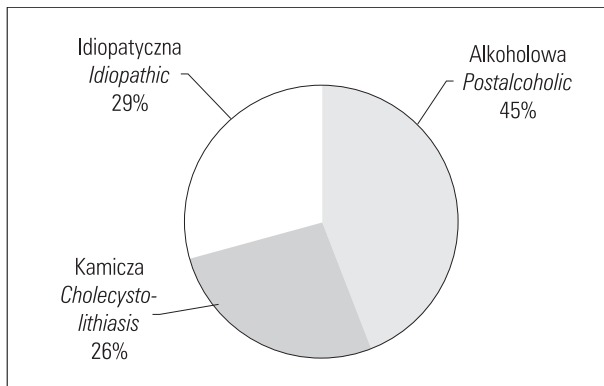
Rycina 1. Struktura przebiegu ostrego zapalenia trzustki u kobiet

Figure 1. Structure of severity in female patients



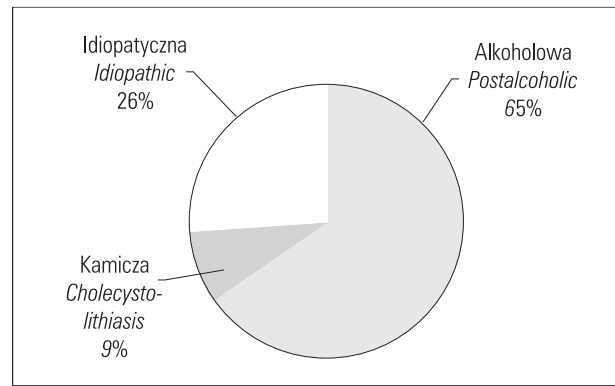
Rycina 3. Struktura etiologii ostrego zapalenia trzustki u kobiet

Figure 3. Structure of etiology in female patients



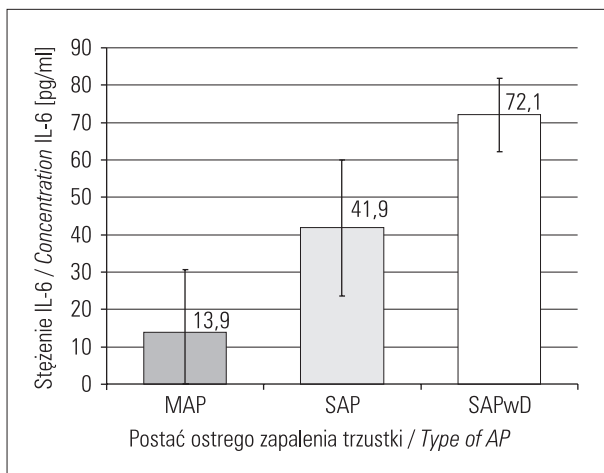
Rycina 4. Struktura etiologii ostrego zapalenia trzustki w populacji

Figure 4. Structure of etiology in population



Rycina 5. Struktura etiologii ostrego zapalenia trzustki u mężczyzn

Figure 5. Structure of etiology in male patients



Rycina 6. Stężenie interleukiny 6 oznaczane w 1. dobie pobytu chorego w poszczególnych grupach. Pionowe linie oznaczają odchylenie standardowe

Figure 6. Level of IL-6 estimated on the 1st day of hospitalization in particular groups. Vertical lines show standard deviation

Tabela II. Badanie przydatności oznaczenia stężenia interleukiny 6 dla rokowania niepomyślnego zejścia choroby w 1. dobie

Table II. Test of usefulness of estimation IL-6 concentration value for prognosis of unfavorable lethal outcome of disease on 1st day

| Punkt odcięcia [pg/ml] Point of abscission (pg/ml) | Czułość (%) Sensitivity (%) | Swoistość (%) Specificity (%) |
|---|--------------------------------|----------------------------------|
| 69,26 | 66,7 | 100 |

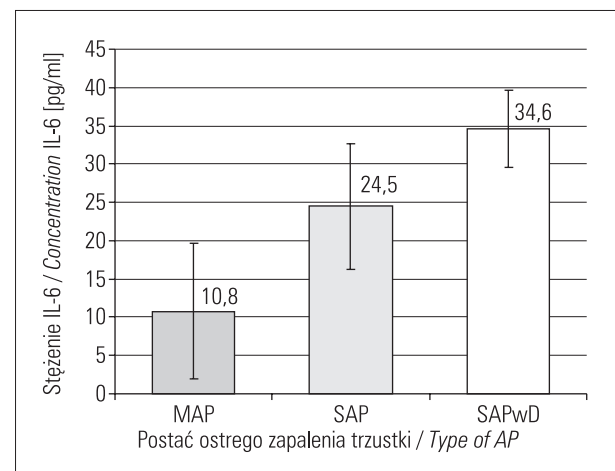
Średnie wartości stężeń IL-10 osiągnęły maksymalną wartość w 1. dobie pobytu i zarówno w 1. jak i w 3. dobie hospitalizacji pomiędzy wszystkimi badanymi grupami wykazano różnicę istotną statystycznie ($p < 0,05$) (ryc. 8, 9).

Dla rokowania ciężkiego przebiegu choroby IL-10 oznaczana w 1. dobie ze względu na wysokie wartości

Tabela I. Badanie przydatności oznaczenia stężenia interleukiny 6 dla rokowania ciężkiego przebiegu choroby w 1. dobie

Table I. Test of usefulness of estimation IL-6 concentration value for prognosis of severe acute pancreatitis on 1st day

| Punkt odcięcia [pg/ml] Point of abscission (pg/ml) | Czułość (%) Sensitivity (%) | Swoistość (%) Specificity (%) |
|---|--------------------------------|----------------------------------|
| 39,16 | 84,6 | 90,5 |



Rycina 7. Stężenie interleukiny 6 oznaczane w 3. dobie pobytu chorego w poszczególnych grupach. Pionowe linie oznaczają odchylenie standardowe

Figure 7. Level of IL-6 estimated on the 3rd day of hospitalization in particular groups. Vertical lines show standard deviation

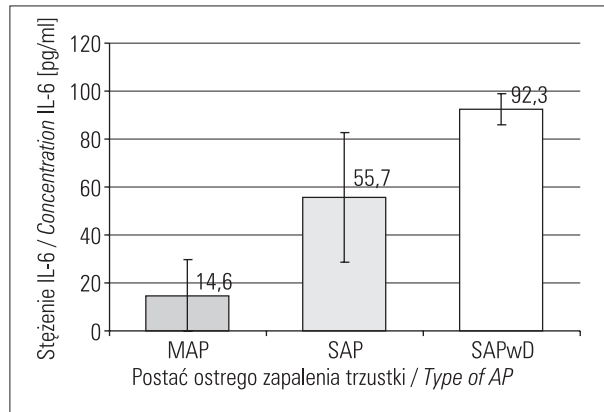
For predicting a negative clinical outcome of the disease this test is useless due to of its very low sensitivity.

The average rates of anti-inflammatory IL-10 were highest on the first day after admission and on the first as well as on day third day there was a statistically significant difference ($p < 0.05$) (Fig. 8, 9). For

Tabela III. Badanie przydatności oznaczenia stężenia interleukiny 6 dla rokowania ciężkiego przebiegu choroby w 3. dobie

Table III. Test of usefulness of estimation IL-6 concentration value for prognosis of severe acute pancreatitis on 3rd day

| Punkt odcięcia [pg/ml] Point of abscission (pg/ml) | Czułość (%) Sensitivity (%) | Swoistość (%) Specificity (%) |
|---|--------------------------------|----------------------------------|
| 23,98 | 69,2 | 90,5 |



Rycina 8. Stężenie interleukiny 10 oznaczane w 1. dobie pobytu chorego w poszczególnych grupach. Pionowe linie oznaczają odchylenie standardowe

Figure 8. Level of IL-10 estimated on the 1 day of hospitalization in particular groups. Vertical lines show standard deviation

czułości i swoistości wykazuje bardzo dużą wartość rokowniczą (tab. V). Natomiast dla rokowania niepomyślnego zejścia choroby test ten ze względu na niską czułość nie wykazuje wartości prognostycznej (tab. VI).

Natomiast badanie stężenia IL-10 w 3. dobie pobytu chorego w szpitalu ze względu na dość wysokie wartości czułości i swoistości wydaje się dobrym testem zarówno dla oceny rokowania ciężkiego przebiegu choroby, jak i ryzyka niepomyślnego jej zejścia (tab. VII, VIII).

Dyskusja

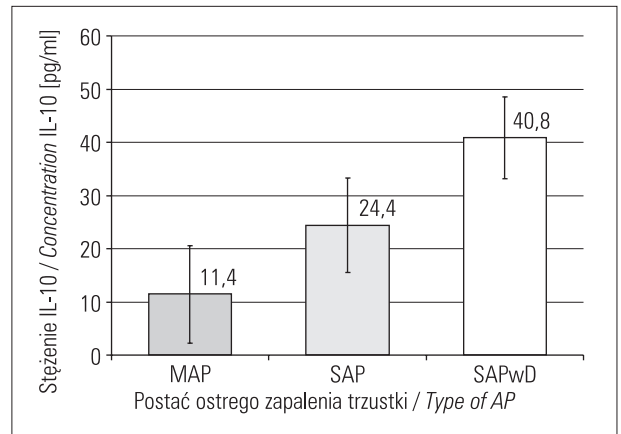
Stężenia IL-6 i IL-10 we krwi oceniono w celu znalezienia wczesnych wskaźników ciężkiej postaci ostrego zapalenia trzustki, które umożliwiłyby wyselekcjonowanie grupy pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia ciężkiej postaci tego schorzenia już w momencie przyjęcia chorego do szpitala, a w konsekwencji, wczesne wdrożenie odpowiednio intensywnego leczenia.

Interleukina 6 — prozapalna cytokina — odgrywająca kluczową rolę w stymulacji wydzielania pełnego spektrum białek ostrej fazy przez hepatocyty, jest jednym ze wskaźników, który może być bardzo dobrym testem rokowniczym w ostrym zapaleniu trzustki.

Tabela IV. Badanie przydatności oznaczenia stężenia interleukiny 6 dla rokowania niepomyślnego zejścia choroby w 3. dobie

Table IV. Test of usefulness of estimation IL-6 concentration value for prognosis of unfavorable lethal outcome of disease on 3rd day

| Punkt odcięcia [pg/ml] Point of abscission (pg/ml) | Czułość (%) Sensitivity (%) | Swoistość (%) Specificity (%) |
|---|--------------------------------|----------------------------------|
| 36,68 | 33,3 | 100 |



Rycina 9. Stężenie interleukiny 10 oznaczane w 3. dobie pobytu chorego w poszczególnych grupach. Pionowe linie oznaczają odchylenie standardowe

Figure 9. Level of IL-10 estimated on the 3 day of hospitalization in particular groups. Vertical lines show standard deviation

predicting the severity of the disease, estimating the plasma concentration of IL-10 on the first day after admission is very useful because of its high sensitivity (Tab. V). However, for predicting a negative clinical outcome of the disease it is useless due to its low sensitivity (Tab. VI).

On the other hand, assessing the rate of IL-10 on the third day after admission seems to be a good test for predicting not only the severity of the disease but also a negative clinical outcome because of its high sensitivity (Tab. VII, VIII).

Discussion

Estimations of the plasma concentration of IL-6 and IL-10 were due to searching for the early markers of severe acute pancreatitis, which would enable the early prediction of the severity of the disease, even on admission and as a result, allow one to apply the appropriate treatment.

IL-6 is a pro-inflammatory cytokine, which stimulates the release of the full spectrum of the acute-phase proteins and seems to be a very good marker of prognosis in acute pancreatitis.

Tabela V. Badanie przydatności oznaczenia stężenia interleukiny 10 dla rokowania ciężkiego przebiegu choroby w 1. dobie**Table V. Test of usefulness of estimation IL-10 concentration value for prognosis of sever acute pancreatitis on 1st day**

| Punkt odcięcia [pg/ml] Point of abscission (pg/ml) | Czułość (%) Sensitivity (%) | Swoistość (%) Specificity (%) |
|---|--------------------------------|----------------------------------|
| 37,55 | 84,6 | 90,5 |

Tabela VII. Badanie przydatności oznaczenia stężenia interleukiny 10 dla rokowania ciężkiego przebiegu choroby w 3. dobie**Table VII. Test of usefulness of estimation IL-10 concentration value for prognosis of sever acute pancreatitis on 3rd day**

| Punkt odcięcia [pg/ml] Point of abscission (pg/ml) | Czułość (%) Sensitivity (%) | Swoistość (%) Specificity (%) |
|---|--------------------------------|----------------------------------|
| 25,02 | 61,5 | 90,5 |

W światowym piśmiennictwie jest coraz więcej badań potwierdzających rolę IL-6 w rozwoju procesu zapalnego prowadzącego do uszkodzenia trzustki i powikłań ogólnoustrojowych spotykanych w ciężkiej postaci ostrego zapalenia trzustki [7–10].

Stwierdzano znacznie wyższą wartość stężeń IL-6 w ciężkiej postaci ostrego zapalenia trzustki niż w postaci łagodnej [5, 7, 10–13]. Badania autorów niniejszej pracy potwierdza znaczny wzrost stężenia IL-6 już w 1. dobie hospitalizacji, wykazujący korelację z ciężką postacią tego schorzenia. Mimo iż osiągnięte w niniejszym badaniu wartości stężeń IL-6 nie były aż tak wysokie, jakie osiągnęli Barney i wsp. [10] czy Pezzilli i wsp. [11] w swoich pracach, to stwierdzona bardzo duża czułość i swoistość przeprowadzonego przez autorów badania sugeruje, że jest to dobry test dla wczesnego rokowania ciężkiego przebiegu choroby. Autorzy niniejszej pracy wykazali także utrzymywanie się znamiennej statystycznie różnicy stężeń między ciężką i łagodną postacią choroby do 3. doby po przyjęciu. Ponadto wysoka wartość czułości i swoistości tego badania świadczy o bardzo dużej przydatności rokowniczej testu zarówno w 1., jak i w 3. dobie pobytu chorego w szpitalu. Dodatkowo w tej pracy oceniano, czy na podstawie pomiaru stężenia IL-6 w surowicy krwi można wnioskować o ryzyku zgonu w przebiegu choroby. W opisywanych badaniach wykazano statystycznie znamiennej różnicę między stężeniem IL-6 u chorych, którzy przeżyli i którzy zmarli w przebiegu ostrego zapalenia trzustki. Jednocześnie stwierdzono wysoką czułość i swoistość badania w przypadku wykonania oznaczenia w 1. dobie hospitalizacji, co świadczy o dużej przydatności testu również dla rokowania niepomyślnego zejścia choroby.

W przeprowadzonym przez autorów pracy badaniu wykazano również wyższe stężenie IL-10 w surowicy krwi chorych z ostrym zapaleniem trzustki o ciężkim przebie-

Tabela VI. Badanie przydatności oznaczenia stężenia interleukiny 10 dla rokowania niepomyślnego zejścia choroby w 1. dobie**Table VI. Test of usefulness of estimation IL-10 concentration value for prognosis of unfavorable lethal outcome of disease on 1st day**

| Punkt odcięcia [pg/ml] Point of abscission (pg/ml) | Czułość (%) Sensitivity (%) | Swoistość (%) Specificity (%) |
|---|--------------------------------|----------------------------------|
| 95,98 | 33,3 | 100 |

Tabela VIII. Badanie przydatności oznaczenia stężenia interleukiny 10 dla rokowania niepomyślnego zejścia choroby w 3. dobie**Table VIII. Test of usefulness of estimation IL-10 concentration value for prognosis of unfavorable lethal outcome of disease on 3rd day**

| Punkt odcięcia [pg/ml] Point of abscission (pg/ml) | Czułość (%) Sensitivity (%) | Swoistość (%) Specificity (%) |
|---|--------------------------------|----------------------------------|
| 37,78 | 66,7 | 100 |

There is more and more research confirming the role of IL-6 in the development of the inflammatory process leading to the destruction of the pancreas as well as the multiple organ dysfunction present in severe acute pancreatitis [7–10].

This research shows a much higher plasma concentration of IL-6 in severe acute pancreatitis than in the mild form of the disease [5, 7, 10–13]. Our research shows a significant increase in the plasma concentration of IL-6 in the first twenty-four hours after admission, which correlates to severe acute pancreatitis. Although we did not achieve such a high plasma concentration of IL-6 as Barney [10] and Pezzilli [11] in their research, we estimated a very high sensitivity for our examination and we believe it is a good test for early prediction of the disease. We also showed the significant difference in IL-6 rates between severe and mild acute pancreatitis until seventy-two hours after admission. Moreover, the high sensitivity of this test proves its clinical usefulness in the first twenty-four hours after admission as well as after seventy-two hours. In addition in our work, we assessed whether it is possible to predict the risk of death on the basis of IL-6 plasma concentrations. Our research indicated a statistically significant difference between the rate of IL-6 among patients who recovered and those who died of acute pancreatitis. We also confirmed the high sensitivity of this test in the first twenty-four hours after admission, which makes it valuable for predicting the risk of mortality.

Our research also showed a higher plasma concentration of IL-10 among patients with severe acute pancreatitis in comparison with the mild form. The peak rate was in the first twenty-four hours after admission and after two days it decreased although it was still higher than in the mild form of the disease. This test was proved to be very useful in predicting the severity of the disease in the first twenty-four hours after admission.

gu w porównaniu z osobami z łagodną postacią choroby. Szczyt stężenia występował w 1. dobie pobytu chorego w szpitalu, w 3. dobie stężenie IL-10 spadało, choć nadal utrzymywało się na wyższym poziomie niż w łagodnej postaci schorzenia. W badaniu przydatności oznaczenia stężenia IL-10 wykazano najwyższą wartość prognostyczną w rokowaniu ciężkiego przebiegu ostrego zapalenia trzustki w 1. dobie hospitalizacji.

W piśmiennictwie można znaleźć kilka sprzecznych artykułów na temat oceny stężenia IL-10 w ostrym zapaleniu trzustki [5, 11, 14]. Wyniki autorów niniejszej pracy są zbliżone do otrzymanych przez Chena i wsp. [14] czy Wereszczyńską i wsp. [5], gdzie stwierdza się wyraźny wzrost stężenia IL-10 korelujący dodatnio z ciężkim przebiegiem choroby. Pezzilli i wsp. natomiast w swojej pracy stwierdzili ujemną korelację stężenia IL-10 z ciężkim przebiegiem zapalenia trzustki w 1. dobie hospitalizacji, uzyskując wyższe wartości stężenia IL-10 u chorych z łagodną postacią tej choroby [11].

Taki rozrzut wyników częściowo można tłumaczyć różną klasyfikacją chorych do grupy ciężkiego i łagodnego ostrego zapalenia trzustki. W niniejszej pracy, podobnie jak Chen i wsp. [14], wykorzystano do klasyfikacji chorych system Atlanta, podczas gdy Pezzilli i wsp. korzystali ze skali Balthazara (obejmującej jedynie ocenę radiologiczną ostrego zapalenia trzustki) [11, 15]. Wereszczyńska i wsp. w swoim badaniu klasyfikację według skali Balthazara wzbogacili o ocenę punktacji według skali Ransona oraz ocenę CRP [5]. Według autorów skala Atlanta najpełniej definiuje ciężką postać ostrego zapalenia trzustki, gdyż poza wystąpieniem lokalnych powikłań w postaci martwicy, ropnia czy torbieli rzekomej trzustki, obejmuje również wystąpienie niewydolności narządowej oraz ocenę stanu chorego w punktacji w skali Ransona ≥ 3 , oraz punktacji w skali APACHE II ≥ 8 [1].

Wyniki otrzymane przez autorów niniejszej pracy potwierdzają, że aktywacja wielu komórek reakcji zapalnej uwalniających prozapalne i przeciwzapalne cytokiny ma istotne znaczenie w patogenezie ostrego zapalenia trzustki [16–18]. Dodatnia korelacja między stężeniami IL-6 i IL-10 może świadczyć o istnieniu pewnej współzależności czynnościowej pomiędzy czynnikami prozapalnymi i przeciwzapalnymi w patogenezie tego schorzenia. W opisywanym badaniu udowodniono, że stężenie IL-6 i IL-10 są przydatnymi wskaźnikami dla prognozowania przebiegu ostrego zapalenia trzustki.

Wnioski

1. Oznaczenie stężeń IL-6 i IL-10 w surowicy krwi w 1. dobie hospitalizacji u chorych z ostrym zapaleniem trzustki wykazuje najwyższą wartość rokowniczą w prognozowaniu ciężkiego przebiegu choroby.
2. Oznaczenie stężeń IL-6 i IL-10 w 3. dobie ze względu na niższą czułość testu jest mniej przydatnym parametrem dla oceny rokowania ciężkości przebiegu ostrego zapalenia trzustki.
3. W prognozowaniu wystąpienia niepomyślnego zejścia ostrego zapalenia trzustki stężenie IL-6 oznacza-

In other research we find various opinions of this test [5, 11, 14]. Our results are close to those achieved by Chen [14] or Wereszczyńska [5], where we see a clear correlation between the high rate of IL-10 and the severity of the disease. On the other hand Pezzilli achieved higher rates among patients with the mild form of the disease [11].

Such differences between the results can be explained only by using different scale scores when classifying patients. In our work, similar to Chen [14], we used the Atlanta score, while Pezzilli used the Balthazar score which takes into consideration only the radiological assessment of the disease [11, 15]. Wereszczyńska used not only the Balthazar score but also the Ranson score and the examination of the CRP rate [5]. In our opinion the Atlanta score is the best to define the severe acute pancreatitis because it includes not only local complications such as necrosis, a pseudocyst or an abscess but also multiple organ dysfunction and estimating the state of the patient in the Ranson score ≥ 3 as well as the APACHE II score ≥ 8 [1].

Our results confirm that the activation of a large number of cells producing pro and anti-inflammatory cytokines plays an important role in the pathophysiology of acute pancreatitis [16–18]. The correlation between the plasma concentration of IL-6 and IL-10 may prove the dependence of pro and anti-inflammatory factors in acute pancreatitis. In our work we confirmed that IL-6 and IL-10 are valuable markers for the prognosis of acute pancreatitis.

Conclusions

1. Assessing the plasma concentration of IL-6 and IL-10 on the first day after admission in patients with acute pancreatitis is the best test for predicting the severity of the disease.
2. Assessing the plasma concentration of IL-6 and IL-10 on the third day after admission is less useful for predicting the severity of acute pancreatitis because of lower sensitivity.
3. Assessing the plasma concentration of IL-6 on the first day after admission and IL-10 on the third day after admission is the most useful technique for predicting a negative clinical outcome of acute pancreatitis.
4. Assessing the plasma concentration of IL-6 on the third day after admission and IL-10 on the first day after admission are useless for predicting a negative clinical outcome of the disease.

ne w 1. dobie oraz oznaczenie IL-10 w 3. dobie hospitalizacji przedstawiają największą wartość rokowniczą.

4. Oznaczenie stężenia IL-6 w 3. dobie oraz IL-10 w 1. dobie hospitalizacji nie mają wartości rokowniczej w prognozowaniu niepomyślnego zejścia choroby.

Praca powstała przy współpracy finansowej Kliniki Chirurgii Endokrynologicznej i Ogólnej Instytutu Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, WSS im. M. Kopernika w Łodzi

Piśmiennictwo (References)

1. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C *et al.* Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenter Hepatol.* 2002; 17: 15–39.
2. Büchler MW, Gloor B, Muller CA *et al.* Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg.* 2000; 232: 619–626.
3. Frossard JL, Hadengue A, Pastor CM. New Serum Markers for the Detection of Severe Acute Pancreatitis in Humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 162–170.
4. Lankisch PG, Warnecke B, Bruns D *et al.* The APACHE II score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis on admission to hospital. *Pancreas* 2002; 24: 217–222.
5. Wereszczyńska-Siemiontkowska U, Dąbrowski A, Siemiontkowski A *et al.* Serum profiles of E-selectin, Interleukin-10, and Interleukin-6 and oxidative stress parameters in patients with acute pancreatitis and nonpancreatic acute abdominal pain. *Pancreas* 2003; 26: 144–152.
6. Van Laethem JL, Eskinazi R, Louis H *et al.* Multisystematic production of acute pancreatitis in mice. *Gut* 1998; 43: 408–413.
7. Inagaki T, Hoshino M, Hayakawa T *et al.* Interleukin-6 is a useful marker for early prediction of the severity of acute pancreatitis. *Pancreas* 1997; 14: 1–8.
8. McKay CJ, Gallagher G, Brooks B *et al.* Increased monocyte cytokine production in association with systemic complications in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1996; 83: 919–923.
9. Leser HG, Gross V, Scheibenbogen C *et al.* Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1991; 101: 782–785.
10. Berney T, Gasche Y, Robert J *et al.* Serum profiles of interleukin-6, interleukin-8, and interleukin-10 in patients with severe and mild acute pancreatitis. *Pancreas* 1999; 18: 371–377.
11. Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Miniero R *et al.* Simultaneous serum assays of lipase and interleukin-6 for early diagnosis and prognosis of acute pancreatitis. *Clin Chem.* 1999; 45: 1762–1767.
12. Pezzilli R, Billi P, Miniero R *et al.* Serum interleukin-6, interleukin-8, and beta-2-microglobulin in early assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with serum C-reactive protein. *Dig Dis Sci.* 1995; 40: 2341–2348.
13. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg.* 1998; 175: 76–83.
14. Chen CC, Wang SS, Lu RH *et al.* Serum interleukin 10 and interleukin 11 in patients with acute pancreatitis. *Gut* 1999; 45: 895–899.
15. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ *et al.* Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174: 331–336.
16. Rinderknecht H. Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation? *Int J Pancreatol.* 1988; 3: 105–112.
17. Gross V, Leser HG, Heinisch A *et al.* Inflammatory mediators and cytokines — new aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis? *Hepatogastroenterology* 1993; 40: 522–530.
18. Molloy RG, Mannick JA, Rodrick ML. Cytokines, sepsis and immunomodulation. *Br J Surg.* 1993; 80: 289–297.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

Lek. med. Justyna Cielecka
ul. Kominiarska 10/4
91–310 Łódź
faks: (042) 634 14 53, 678 55 23
tel. kom.: 501–240–321

Praca wpłynęła do Redakcji: 17.05.2004 r.

