

Znaczenie translokacji bakteryjnej oraz zaburzeń w układzie immunologicznym w powstawaniu powikłań infekcyjnych w żółtaczce mechanicznej

The role of bacterial translocation and immunological disturbances in the development of infectious complications in obstructive jaundice

Tomasz Orawczyk¹, Krzysztof Szaniewski¹, Anna Glanowska-Orawczyk², Paweł Ćwik¹

¹Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyn Śląskiej Akademii Medycznej, Katowice (Department of General and Vascular Surgery, Medical University of Silesia, Katowice, Poland)

²Klinika Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka Śląskiej Akademii Medycznej, Katowice (Department of Intensive Care and Neonatology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland)

Streszczenie

Zabiegi chirurgiczne wykonywane u chorych z żółtaczką mechaniczną są obarczone dużym ryzykiem wystąpienia powikłań pooperacyjnych. Opisano wiele czynników etiologicznych odpowiedzialnych za ich powstawanie oraz sposobów zapobiegania im. W pracy przedstawiono patogenezę zaburzeń związanych z translokacją bakterii i toksyn oraz zmianami odpowiedzi immunologicznej. Zwiększona przepuszczalność dla bakterii oraz ich toksyn wynika z braku żółci w świetle jelita, zmniejszenia perfuzji oraz z upośledzenia perystaltyki. Dodatkowo, endotoksyny mogą uszkadzać wątrobę poprzez: wywołanie spadku przepływu wrotnego, upośledzenie zdolności fagocytarnej komórek Browicza-Kupffera i zmniejszenie fibrynolizy. Zaburzenia immunologiczne wiążą się z upośledzeniem funkcji układu siateczkowo-śródbłonkowego wątroby i zewnątrzwątrobowych komórek fagocytarnych oraz wydzielaniem specyficznych mediatorów, takich jak czynnik martwicy guza (TNF), rozpuszczalne receptory TNF, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, TGF- α oraz PAF. W świetle powyższych spostrzeżeń wydaje się, że poprawa integralności ściany jelita oraz wpływ na odpowiedź immunologiczną (immunomodulacja, antagoniści cytokin) mogą przyczynić się do poprawy wyników leczenia chorych z żółtaczką zaporową.

Słowa kluczowe: żółtaczka mechaniczna, powikłania, przepuszczalność jelitowa, immunologia

Summary

Surgery in patients with jaundice is still connected with a high risk of postoperative complication development. Various etiological factors responsible for their occurrence as well as prevention methods were described. In the paper endotoxin-related pathophysiology, bacterial translocation and immunological disturbances were discussed. The lack of bile in the intestine lumen, decrease of intestinal perfusion and impaired bowel movement are responsible for the bacterial and endotoxin translocation. Additionally, endotoxins can influence the liver function, by decreasing the portal blood flow, impairment of the Kupffer cell phagocytosis or due to a decrease in fibrinolytic activity. Immunological disturbances are related to an impairment of the hepatic reticulo — endothelial system, the Kupffer cell activity, extrahepatic phagocytes and excretion of the specific immunological mediators (TNF, soluble TNF receptors, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, TGF- β , PAF). In accordance with the above-mentioned findings, an improvement of the intestine wall condition and immunomodulation may decrease the total mortality rate in cholestatic patients.

Key words: obstructive jaundice, complications, intestinal permeability, immunology

Wstęp

Postępy w leczeniu ciężko chorych, anestezjologii i technice chirurgicznej umożliwiły wykonywanie bardziej złożonych zabiegów na wątrobie, w obrębie dróg żółciowych i w trzustce. Pomimo tych osiągnięć i intensywnego postępowania okołoperacyjnego, zabiegi chirurgiczne u chorych z żółtaczką mechaniczną (zaporową) wiążą się z częstszym występowaniem powikłań w porównaniu z zabiegami wykonywanymi u chorych bez żółtaczki [1–3].

Powikłania te obejmują: pierwotne powikłania septyczne, krwotoki, upośledzenie gojenia rany i zaburzenia funkcji nerek [2, 5–8]. Podczas gdy śmiertelność po rozległych zabiegach wykonywanych z powodu żółtaczki mechanicznej obniżyła się z około 20% do 5% w renomowanych ośrodkach [9], liczba powikłań pooperacyjnych nie zmieniła się, zawierając się w przedziale 20–70% [2, 4, 6, 9]. Znaczny odsetek powikłań śmiertelnych notuje się u chorych z ropnym zapaleniem dróg żółciowych — w zależności od ciężkości zapalenia wynosi on od 6% (postać łagodna) do ponad 27% (postać ciężka) [10].

Lepsze zrozumienie patofizjologii powikłań pooperacyjnych związanych z żółtaczką mechaniczną może prowadzić do wprowadzenia lepszych rozwiązań w okresie okołoperacyjnym, zmniejszających całkowitą liczbę powikłań.

Opisano wiele czynników etiologicznych odpowiedzialnych za powstawanie powikłań u chorych na żółtaczkę. Wśród nich wymieniano obecność substancji toksycznych, takich jak bilirubina i sole żółciowe [2], oraz zły stan odżywienia [11]. Ostatnio zwraca się uwagę na znaczenie takich czynników, jak: zmiany histopatologiczne wątroby, dróg żółciowych, endotoksyny, translokacja, zaburzenia odporności oraz niektóre cytokiny reakcji zapalnej.

Translokacja bakterii oraz endotoksyn

Translokacja bakterii

Środowisko przewodu pokarmowego bywa ostatnio definiowane jako „niezdrenowany ropień” z powodu jego funkcji rezerwuarowej dla bakterii i endotoksyn [12]. Bakterie i endotoksyny pochodzenia jelitowego mogą przechodzić przez barierę błony śluzowej do krezkowych węzłów chłonnych i innych odległych narządów, powodując zakażenia systemowe i niewydolność wielonarządową [13, 14].

Proces migracji zdolnych do życia bakterii jelitowych przez jelitową barierę śluzówkową do węzłów chłonnych krezki i narządów lub tkanek odległych określa się jako translokację bakteryjną [15].

Właściwy mechanizm translokacji bakteryjnej przez śluzówkę jelita nie jest znany. Większość mikroorganizmów, które przeszły przez barierę jelitową, jest fagocytowana przez makrofagi (0 stopień translokacji) [16]. Niektóre z tych bakterii stwierdza się we krwi oraz w naczyniach i węzłach chłonnych (1 stopień translokacji) [17, 18]. Po przejściu przez ścianę jelita i poza węzły chłonne bakterie mogą się przemieścić do narządów odległych (wą-

Introduction

The advances in surgical technique, anaesthesia and therapy of severely ill patients have allowed us to perform more extensive and complex pancreato-hepato-biliary surgery. Despite that progress and extensive perioperative management, the complication rate in patients with jaundice is higher than in patients without cholestasis [1–3].

The most common postoperative complications are: primary septic complications, haemorrhage, renal disorders and impaired wound healing [2, 5–8]. Despite the mortality rate decrease from 20 to 5% [9], the total postoperative complication rate remains unchanged, varying from 20 to 70% [2, 4, 6, 9]. In patients with purulent cholangitis, the mortality rate varies from 6% in mild to 27% in severe cholangitis [10].

Better understanding of the pathophysiology of presented complications could lead to an implementation of more successful perioperative management, resulting in a decrease in the total morbidity.

Various etiological factors responsible for complication development, malnutrition [11] or toxic substances (such as bile salts bilirubin) were described [2]. Recently, as a source of the above mentioned complications, liver and biliary tract morphological changes, endotoxins, cytokines, bacterial translocation and immunological disturbances have been proposed.

Bacterial and endotoxin translocation

Bacterial translocation

The alimentary tract has recently been defined as “an undrained abscess”, due to its reservoir function for intestinal bacteria and endotoxins [12]. Bacteria and endotoxin translocation through the intestinal barrier to the mesenteric lymph nodes and distant organs leads to systemic infection and multiorgan failure [13, 14].

However, the exact mechanism of this translocation still remains unknown [15].

The majority of microorganisms which cross the intestinal barrier are phagocytosed by macrophages — level “O” of translocation [16]. At the 1st level of translocation, the presence of bacteria or endotoxins can be found in the blood, in the lymphatic vessels or in the local lymph nodes [17, 18]. The next (2nd) level of translocation is connected with bacteria or endotoxin propagation into the distant organs (liver, lungs or spleen) within the portal bloodstream or through the lymphatic system [19, 20]. This situation can lead to systemic infection — the 3rd level of the above mentioned translocation [21].

Firstly, the presence of the bacterial translocation was experimentally reported by Deitch [13] in 1990, and later in other experimental studies [12–28]. In a few studies, the incidence of the bacterial translocation in humans with cholestasis was also described [29, 30]. It was revealed that the principal factor responsible for the bacterial translocation is the lack of bile in the intestine lumen rather than bile flow obstruction [31–34]. Additionally,

troba, śledziona, płuca), zarówno drogą krwi wrotnej, jak i drogą limfatyczną (2 stopień translokacji) [19, 20]. W wyniku tego procesu może też dojść do zakażenia uogólnionego (3 stopień translokacji) [12].

Występowanie translokacji bakteryjnej w żółtaczce mechanicznej potwierdzono w kilku badaniach doświadczalnych [12–28], a jako pierwszy dokonał tego Deitch w 1990 roku [13]. Przeprowadzono nieliczne badania, które miały na celu wykazanie zjawiska translokacji bakteryjnej w żółtaczce mechanicznej u ludzi [29, 30]. Wykazano, że przyczyną translokacji bakteryjnej jest raczej brak żółci w świetle jelita niż jej zastój [31–34].

Poza tym śluzówka i mięśniówka jelita, będące wystarczającą barierą w warunkach fizjologicznych, mogą stać się przepuszczalne z powodu zmniejszenia przepływu krwi w jelitach [31, 35, 36]. Brak żółci w świetle jelita oraz zmniejszenie perfuzji jelitowej może prowadzić do uszkodzenia śluzówki, upośledzenia perystaltyki jelita oraz namnożenia bakterii w świetle jelita. Zmiany morfologiczne w enterocytach dotyczą zwłaszcza jelita krętego oraz kątnicy i obejmują: wakuolizację cytoplazmy, obrzęk mitochondriów, a także przerwanie desmosomów [31–33].

Upośledzenie perystaltyki wiąże się z uszkodzeniem kompleksu motorycznego jelita (*migrating motor complex*) [37]. W badaniach eksperymentalnych stwierdzono, że translokacja bakterii występuje nie tylko w niedrożności przewodu żółciowego, ale również w przypadku wstecznego odpływu żółci do pęcherzyka żółciowego [34].

Endotoksyny

Oprócz bakterii jelitowych zjawisko translokacji dotyczy również endotoksyn — lipopolisacharydowych składników błony wewnętrznej bakterii Gram ujemnych. W żółtaczce mechanicznej endotoksyny mogą uszkadzać wątrobę poprzez: wywołanie spadku przepływu wrotnego, upośledzenie zdolności fagocytarnej komórek Browicza-Kupffera i zmniejszenie fibrynolizy, a przez to tworzenie się skrzepów w mikrokrażeniu wątroby [19, 38–40]. Zaburzenia w mikrokrażeniu wątrobowym w żółtaczce mechanicznej mogą być również spowodowane przez białko naczyniowo-skurczowe — endotelinę [41]. Biologiczne następstwa działania endotoksyn są uzależnione od ich stężenia oraz aktywności białek wiążących endotoksyny [42]. Białka te mogą neutralizować działanie endotoksyn poprzez aktywację odpowiedzi komórkowej oraz hamowanie uwalniania endotoksyn przez bakterie [42–45]. Do białek tych należą między innymi lipoproteiny, których spektrum ulega zmianie w zastoju żółci [42]. Wykazano ścisłą zależność między obecnością endotoksemii w okresie przedoperacyjnym a występowaniem powikłań pooperacyjnych [46, 47]. W przypadku żółtaczki mechanicznej endotoksemia uogólniona lub endotoksemia w krążeniu wrotnym występuje u 50–70% chorych [48, 49] i często jest związana ze stężeniem bilirubiny we krwi [4, 8]. Endotoksemia w układzie wrotnym występuje czasami częściej (38–67%) niż endotoksemia uogólniona (35–45%), co może wskazywać na jelitowe pochodzenie endotoksyn [8]. Endotoksemia w krążeniu

mucous membrane and muscular layer disturbances which compose the proper barrier in the physiological conditions, can malfunction and cause an increase of the intestine wall permeability, especially if a decrease in the intestinal blood supply and perfusion occur [31, 35, 36]. This can lead to mucous membrane damage, impairment of the bowel movement and endoluminal proliferation of bacteria. The enterocyte morphologic changes (cytoplasm vacuolisation, mitochondria swelling and desmosome damage) concern especially the caecum and ileum [31–33].

Impairment of bowel movement occurs due to the injury of the intestine migrating motor complex [37]. The experimental studies revealed the presence of bacterial translocation not only in the cases of intestine obstruction, but also in the bile reflux to the gallbladder lumen [34].

Endotoxins

The translocation phenomenon concerns also endotoxin translocation (lipopolysaccharide components of the internal membrane of the Gram negative species). Endotoxins can evoke microthrombosis and damage of the liver, especially by portal blood flow decrease, leading also to an impairment of the phagocytosis in the Kupffer cells or to the fibrinolysis decrease [19, 38, 40]. The disturbances in the liver microcirculation can also occur due to the vessel-constricting protein — endothelin [41]. The biological effects of the endotoxins are related to the concentration and serum activity of the endotoxin-binding proteins [42]. These proteins can neutralise endotoxins by modulation of the cellular response or by inhibition of toxin production [42–45]. Among the endotoxin-binding proteins are lipoproteins, and their serum spectrum becomes altered in cholestasis [42]. A close relationship between preoperative toxemia and postoperative morbidity has been reported [46, 47]. In obstructive jaundice, the rate of systemic or portal circulation toxemia is estimated at 50–70% [48, 49], and often correlates with an elevated bilirubin level [4, 8]. However, endotoxaemia in the portal circulation (38–67%), occurs more often than in the systemic circulation (35–45%). These findings may suggest an intestinal origin of the endotoxins [8]. Portal endotoxaemia is caused rather by the lack of biliary salts in the intestine [4–8], while systemic endotoxaemia occurs due to an impairment of the liver reticulo — endothelial system function [39].

Immune system disturbances

Biliary tract obstruction affects various elements of the cellular response, such as: hepatic reticulo-endothelial system, Kupffer cells, extrahepatic phagocytic cells and specific immunological mediators [50].

Phagocytosis

The Kupffer cells constitute about 90% of the mononuclear phagocytic system responsible for the elimination of antigens, endotoxins and microorganisms coming from the alimentary tract within the bloodstream [51].

wrotnym jest spowodowana brakiem soli żółciowych w świetle jelita [4–8], natomiast endotoksemia uogólniona — upośledzeniem czynności układu siateczkowo-śródbłonkowego wątroby [39].

Zaburzenia w układzie immunologicznym

W przypadku zastoju żółci dochodzi do upośledzenia różnych elementów odpowiedzi komórkowej. Obejmuje ono układ siateczkowo-śródbłonkowy wątroby wraz z komórkami Browicza-Kupffera, zewnątrzwątrobowe komórki fagocytarne i specyficzne mediatory immunologiczne [50].

Fagocytoza

Komórki Browicza-Kupffera stanowią około 90% stałego jednojądrzastego systemu fagocytarnego i odpowiadają za eliminowanie komórek antygenów, endotoksyn i mikroorganizmów pochodzących z przewodu pokarmowego [51]. W żółtaczce mechanicznej zaburzenie funkcji tych komórek wynika z osłabienia ich aktywności fagocytarnej, zmniejszonej produkcji supraoksydazy oraz gorszego przepływu krwi przez wątrobę [27, 52, 53].

W większości badań wykazano, że obniżenie zdolności fagocytarnej koreluje odwrotnie ze stężeniem bilirubiny we krwi [54], ilością endotoksyn i stężeniem przeciwciał glikolipidowych, a także z czasem trwania żółtaczki (dłuższym niż 21 dni) [25, 40].

Zewnątrzwątrobowa, nieswoista odporność komórkowa dzięki immunokompetentnym fagocytom spełnia dużą rolę w kontroli i eliminacji patogenów bakteryjnych. Przypuszcza się, że zmiany w makrofagach wiążą się z supresją regulatorów ich funkcji, takich jak interferon- γ , interleukina-4 oraz czynnik stymulujący granulocyty i makrofagi jelita grubego [27]. Za inną przyczynę uważa się obniżoną reaktywność lub tolerancję odpowiedzi immunologicznej, wynikającą ze stałego jej pobudzenia przez antygeny obecne w świetle jelita, prawdopodobnie endotoksyny [27].

U szczurów z żółtaczką mechaniczną zmniejszenie odpowiedzi metabolicznej i upośledzenie czynności fagocytarnej makrofagów korelowało ze zwiększeniem produkcji cytokin, w przeciwieństwie do zwierząt bez żółtaczki [55, 56]. Inne wyniki w swojej pracy uzyskali Reynolds i wsp., którzy stwierdzili znamienne mniejszą produkcję cytokiny TNF, superoksydazy i tlenku azotu przez makrofagi u zwierząt z żółtaczką zaporową [27].

Odpowiedź komórkowa

Swoista odporność komórkowa, regulowana przez limfocyty T, jest osłabiona w przypadku żółtaczki mechanicznej. Zmniejszenie proliferacji limfocytów T po stymulacji za pomocą fitohemaglutyniny (PHA, *phytohemaglutine*) i konkawaliny A (ConA, *cocavaline A*) wyraźnie korelowało z czasem trwania żółtaczki [55, 57]. Odpowiedź gospodarza na przeszczep (*host-versus-graft*) była również znacząco osłabiona u zwierząt z podwiązany przewodem żółciowym wspólnym [58]. Na supresję odpowiedzi komórkowej w żółtaczce zaporowej mają wpływ endotoksyny. Hipotezę tę potwierdzono w badaniach,

Disturbances of the Kupffer cells' function in obstructive jaundice are connected with the decrease of their phagocytic activity, the reduction of supraoxidase production and the drop in hepatic blood flow [27, 52, 53].

A pathological correlation between the reduction of the cells' phagocytic activity and bilirubin serum level and also between endotoxin and glycolipid antibody concentrations and jaundice duration (more than 21 days) was revealed in some studies [25, 40, 54].

The principal role in the control and elimination of bacterial pathogens plays a nonspecific extrahepatic cellular immunity. The changes inside the macrophages are probably related to the suppression of their regulatory function by γ -interferone, interleukin-4 and granulocyte macrophage — colony stimulating factor (GM-CSF) [27]. The decreased reactivity and tolerance to the immune response resulting from the continuous stimulation by the intestinal antigens (probably endotoxins) could be another cause of the above-mentioned changes [27]. In rats with obstructive jaundice, a correlation between the decrease of the metabolic response together with phagocytosis impairment and increased cytotoxin production has been reported [55, 56]. In the experimental study (Reynolds *et al.*) significantly lower production of TNF cytokine, supraoxidase and nitric oxide by macrophages was revealed [27].

Cellular response

The specific cellular response modulated by T-lymphocytes is weakened in obstructive jaundice. The reduction of the T-lymphocyte proliferation after the stimulation by phytohemaglutinine (PHA) and concavaline A (ConA) clearly correlates with the jaundice duration [55, 57]. In animals with ligated common biliary duct, host versus graft reactivity was also significantly weakened [58]. Suppression of the cellular response in obstructive jaundice is related to the endotoxins' presence. It was confirmed that subcutaneous endotoxin injection to germ-free animals evoked the decrease of the cellular response [55]. Besides this fact, as was mentioned earlier, the cellular response depends on the presence of the endotoxin binding proteins that cause their activation [43–45].

Cytokines are inflammatory proteins produced by the immunocompetent cells in response to various antigens, such as endotoxins. They play an important role in the modulation of the inflammatory reaction. The relationship between obstructive jaundice and some of the cytokines (TNF — tumour necrosis factor, TNF soluble receptors, interleukines 6, 8, 10, 12, 18, TGF- β -transforming growth factor and PAF — platelet — activating factor) have been determined.

TNF is known as a major mediator of many inflammatory reactions. In animals with obstructive jaundice the TNF concentration was increased, however surgical procedures did not cause an elevation of its level [56, 59].

In patients with obstructive jaundice an elevated level of TNF was also observed, but the majority of the TNF compounds were in a biologically inactive form, deactivated by soluble receptors P55 and P75 [42, 46, 47, 49, 60, 61]. The soluble TNF receptors P55 and P75 found

w których podskórne podanie endotoksyny zwierzętom wolnym od czynników infekcyjnych powodowało osłabienie ich odpowiedzi komórkowej [55]. Poza tym, jak stwierdzono wcześniej, odpowiedź komórkowa jest związana z białkami wiążącymi endotoksyny, które powodują jej aktywację [43–45].

Cytokiny są białkami prozapalnymi, produkowanymi przez immunokompetentne komórki w odpowiedzi na działanie różnych antygenów, na przykład endotoksyn, i spełniają istotną rolę w wielu procesach zapalnych. Określono związek między żółtaczką mechaniczną a niektórymi cytokinami, takimi jak: czynnik martwicy guza (TNF, *tumour necrosis factor*), rozpuszczalne receptory TNF, interleukina 6, 8, 10, 12, 18 (IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18), transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β , *transforming growth factor β*) oraz czynnik aktywujący płytki (PAF, *platelet activating factor*).

Czynnik martwicy guza jest głównym mediatorem wielu reakcji zapalnych. U zwierząt z żółtaczką mechaniczną stężenie krążącego TNF było podwyższone i nie wynikało z przeprowadzonych procedur chirurgicznych — u „rzekomo operowanych” zwierząt nie stwierdzano obecności TNF [56, 59].

Również u chorych z żółtaczką zaporową obserwowano podwyższone stężenie TNF, przy czym większość krążącego TNF występowała w postaci biologicznie nieaktywnej, ponieważ czynnik ten jest prawdopodobnie inaktywowany przez wiązanie z białkami P55 i P75 [42, 46, 47, 49, 60, 61]. Dwa rozpuszczalne receptory TNF — P55 i P75 — wykryte w surowicy i moczu u ludzi zdrowych są częścią receptorów błony komórkowej i uważa się, że spełniają rolę w regulacji TNF. Z jednej strony, jak już wspomniano, mogą powodować jego inaktywację, z drugiej zaś — przedłużać jego efekt działania. W badaniach zarówno eksperymentalnych, jak i klinicznych stężenie obu receptorów TNF w przypadku żółtaczki mechanicznej było znacznie podwyższone [60, 61]. U myszy, korelowało to dodatkowo ze zwiększoną śmiertelnością, która była następstwem niedokrwienia nerek [60, 61].

Interleukina 6 jest cytokiną posiadającą wiele funkcji i ma swój udział w wielu odpowiedziach zapalnych i chorobach. Jest również ważnym regulatorem odpowiedzi ostrej fazy, a jej podwyższone stężenie w surowicy pojawia się dużo szybciej niż stężenie białka ostrej fazy (CRP, *C-reactive protein*). Stężenie IL-6 było podwyższone u myszy z podwiązanym przewodem żółciowym wspólnym, w porównaniu ze zwierzętami „rzekomo operowanymi” [61]. U zwierząt z żółtaczką mechaniczną trwającą dłużej niż 12 dni obserwowano wtórny wzrost stężenia IL-6, co wskazuje na utrzymujący się stan prozapalny w przebiegu ciężkich postaci żółtaczki mechanicznej [61]. Podwyższone stężenie IL-6 stwierdzono również u chorych na żółtaczkę mechaniczną. Wzrost stężenia IL-6, przy braku jej aktywności biologicznej, obserwowano zwłaszcza w przypadkach żółtaczki mechanicznej z towarzyszącym zapaleniem dróg żółciowych [42, 62, 63]. W przypadku zastoju żółci stwierdzono również podwyższone stężenie interleukiny-8, która wpływa na aktywność neutrofilów [64].

in the serum and urine of the healthy individuals are part of the cellular membrane receptor system, and are supposed to be an important factor in the TNF activity regulation. In the clinical and experimental studies the serum concentrations of both receptors were significantly increased [60, 61]. Additionally, this was correlated with an increased mortality caused by renal ischaemia in animal (mice) models [60, 61].

Interleukin-6 is a cytokine with various functions in inflammatory reactions and diseases. IL-6 is an important regulator of the acute-phase response, and its elevated level in serum appears much earlier than a C-reactive protein (CRP) increase. The level of the IL-6 in mice with ligated common bile duct was significantly higher than in sham operated animals [61]. In animals with jaundice duration longer than 12 days the secondary increase of the IL-6 level was observed. It indicates a persistence of pro-inflammatory status during the grave forms of obstructive jaundice. In jaundiced patients an increase of the IL-6 concentration was also observed, especially in cholangitis coexistence [42, 62, 63]. In bile obstruction, an elevated level of interleukin-8, which has an influence on the neutrophils' activity, was observed [64]. An increased tissue concentration of IL-8 accelerates recirculation, but increased serum IL-8 level stimulates the neutrophils' migration [65]. Synergistic action of other types of interleukins (IL-10, IL-12 and IL-18) with the TNF was revealed as a potential factor of the liver damage [61, 62, 66].

The TGF- β is a growth factor present in platelets, and can be released by various inflammatory cells. It has many important properties ranging from immunosuppression to potent proinflammatory effects, control of the tissue repair and fibrosis induced by the deposition of the extracellular matrix. TGF immunosuppressive effect relies on the inhibition of the T-cells' proliferation, B-cells' blockade and haemopoiesis inhibition. Increased activity of the TGF was observed in the patients with obstructive jaundice, which can explain suppression of the immune — response in these patients [67].

The increased level of platelet activating factor (PAF) was also observed in obstructive jaundice. The high hepatic PAF concentration revealed in the rats with ligated common bile duct was related to endotoxaemia in the portal circulation. Isolated hepatic Kupffer cells in jaundiced rats spontaneously secreted PAF, and were supposed to be a major source of the hepatic fraction of that cytokine [68].

The most important factor in decreasing morbidity in jaundiced patients seems to be preoperative biliary decompression, but the results in humans are not as satisfactory as in animal models [69–71]. Favourable preoperative biliary decompression was revealed only in the patients with malnutrition or suffering from purulent cholangitis [72].

It seems to be clear that improvement of the intestine wall integrity (in this way decreasing endotoxin and bacteria translocation) and an influence on immune response (immunomodulation, cytokine antagonists), may be a valuable management tool in the treatment of the patients with obstructive jaundice.

Wzrost stężenia tkankowego IL-8 zwiększa rekrutację, natomiast wzrost stężenia IL-8 w surowicy zwiększa migrację neutrofilów [65]. Jak wykazano, obok IL-6 i IL-8 w żółtaczce zaporowej odgrywają rolę także inne interleukiny — IL-10, IL-12 i IL-18, których synergistyczne działanie wraz z TNF powoduje uszkodzenie wątroby [61, 62, 66].

TGF- β jest czynnikiem wzrostu występującym w płytkach krwi i może być uwalniany przez różne komórki biorące udział w procesie zapalnym. Ma szerokie właściwości, począwszy od działania immunosupresyjnego, poprzez wywieranie efektów prozapalnych, a skończywszy na kontroli procesów naprawy i włóknienia tkanek dzięki indukcji odkładania macierzy zewnątrzkomórkowej. Immunosupresja wywierana przez TGF- β polega na hamowaniu proliferacji limfocytów T, hamowaniu hemopoety i blokowaniu limfocytów B. Podwyższone stężenie TGF- β obserwowano w przypadku żółtaczki mechanicznej, co może wyjaśniać immunosupresję, która występuje u osób w tym stanie chorobowym [67].

W żółtaczce mechanicznej obserwowano również wzmoczoną aktywność czynnika aktywującego płytki (PAF). Podwyższone miejscowe stężenie PAF w wątrobie, wykazane u szczurów z podwiązaniem przewodów żółciowych miało związek z endotoksemią w obrębie krążenia wrotnego. Izolowane komórki Browicza-Kupffera z wątroby szczurów z żółtaczka mechaniczną samoistnie uwalniały PAF i były uważane za główne źródło wątrobowej frakcji tej cytokiny [68].

Największe nadzieje na zmniejszenie liczby powikłań u chorych z żółtaczka mechaniczną wiąże się z przedoperacyjnym odbarcaniem dróg żółciowych. Jednak wyniki uzyskiwane u ludzi nie wykazują tak jednoznacznej jak u zwierząt korzyści z zastosowania tej procedury [69–71]. Wykazano, że przedoperacyjny drenaż dróg żółciowych jest korzystny jedynie u niektórych chorych, zwłaszcza znacznie niedożywionych oraz z ostrym ropnym zapaleniem dróg żółciowych [72].

Wydaje się, że poprawa integralności ściany jelita (a przez to zmniejszenie zjawiska translokacji bakterii i toksyn) oraz wpływ na odpowiedź immunologiczną (immunomodulacja, antagoniści cytokin) mogą stanowić cenne uzupełnienie drenażu dróg żółciowych i przyczyniać się do poprawy wyników leczenia chorych z żółtaczka zaporową.

Piśmiennictwo (References)

1. Armstrong C.P., Dixon J.M., Taylor T.V. i wsp. Surgical experience of deeply jaundiced patients with bile duct obstruction. *Br. J. Surg.* 1984; 71: 234–238.
2. Blamey S.L., Fearson K.C.H., Gilmour W.H. i wsp. Prediction of risk in biliary surgery. *Br. J. Surg.* 1983; 70: 535–538.
3. Lai E.C.S., Chu K.M., Lo C.Y. Surgery for malignant obstructive jaundice: analysis of mortality. *Surgery* 1992; 112: 891–896.
4. Pain J.A., Cahill C.J., Bailey M.E. i wsp. Perioperative complications in obstructive jaundice. Therapeutic consideration. *Br. J. Surg.* 1985; 72: 942–945.
6. Thompson J.N., Edwards W.H., Winearls C.G. i wsp. Renal impairment following biliary tract surgery. *Br. J. Surg.* 1987; 74: 843–847.

7. Wait R.B., Kahng K.U. Renal failure complicating obstructive jaundice. *Am. J. Surg.* 1989; 157: 256–263.
8. Bailey M.E. Endotoxin, bile salts and renal function in obstructive jaundice. *Br. J. Surg.* 1976; 63: 774–778.
9. Dixon J.M., Armstrong C.P., Duffy S.W. Factors affecting mortality and morbidity after surgery for obstructive jaundice. *Gut* 1984; 25: 104.
10. Csendes A., Diaz J.C., Burdiles P. i wsp. Risk factors and classification of acute suppurative cholangitis. *Br. J. Surg.* 1992; 79: 655–658.
11. Gouma D.J., Roughneen P.T., Kumar S. i wsp. Changes in nutritional status associated with obstructive jaundice and biliary drainage in rats. *Am. J. Clin. Nutr.* 1986; 44: 362–369.
12. Marshall J.C., Christou N.V., Meakins J.L. The „undrained abscess” of multiple organ failure. *Ann. Surg.* 1993; 218: 111–119.
13. Deitch E.A. Bacterial translocation of the gut flora. *J. Trauma* 1990; 30 (supl.): 184–189.
14. Deitch E.A., Sitting K., Berg R. i wsp. Obstructive jaundice promotes bacterial translocation from the gut. *Am. J. Surg.* 1990; 159: 79–84.
15. Berg R.D., Garlington A.W. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect. Dis.* 1988; 10: 958–979.
16. Wells C.L., Maddaus M.A., Simmons R.L. Proposed mechanism for the translocation of intestinal bacteria. *Rev. Infect. Immun.* 1988; 56: 278–282.
17. Alexander J.W., Boyce S.T., Babcock G.F. i wsp. The process of microbial translocation. *Ann. Surg.* 1990; 212: 496–510.
18. Wang X.D., Parsson H., Andersson R. i wsp. Bacterial translocation, intestinal ultrastructure and cell membrane permeability early after major liver resection in the rat. *Br. J. Surg.* 1994; 81: 579–584.
19. Nolan J.P. The role of endotoxin in liver injury. *Gastroenterology* 1975; 69: 1346–1356.
20. Mainous M.R., Tso P., Berg R.D. i wsp. Studies of the route, magnitude, and time course of bacterial translocation in a model of systemic inflammation. *Arch. Surg.* 1991; 126: 33–37.
21. Schoffel U. Obstructive jaundice and bacterial translocation. *Eur. J. Surg.* 1996; 162: 573–574.
22. Karsten T.M., van Gulik T.M., Spanjaard L. i wsp. Bacterial translocation from the biliary tract to blood and lymph in rats with obstructive jaundice. *J. Surg. Res.* 1998; 74: 125–130.
23. Parks R.W., Clements W.D., Pope C. i wsp. Bacterial translocation and gut microflora in obstructive jaundice. *J. Anat.* 1996; 189: 561–565.
24. Cakmakci M., Tirnaksiz B., Hayran M. i wsp. Effects of obstructive jaundice and external biliary diversion on bacterial translocation in rats. *Eur. J. Surg.* 1996; 162: 567–571.
25. Clements W.D., Parks R., Erwin P. i wsp. Role of the gut in the pathophysiology of extrahepatic biliary obstruction. *Gut* 1996; 39: 587–593.
26. Parks R.W., Clements W.D., Smye M.G. i wsp. Intestinal barrier dysfunction in clinical and experimental obstructive jaundice and its reversal by internal biliary drainage. *Br. J. Surg.* 1996; 83: 1345–1349.
27. Reynolds J.V., Murchan P., Leonard N. i wsp. Gut barrier failure in experimental obstructive jaundice. *J. Surg. Res.* 1996; 62: 11–16.
28. Reynolds J.V., Murchan P., Redmond H.P. i wsp. Failure of macrophage activation in experimental obstructive jaundice: association with bacterial translocation. *Br. J. Surg.* 1995; 82: 534–538.
29. Kuzu M.A., Kale I.T., Col C. i wsp. Obstructive jaundice promotes bacterial translocation in humans. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2159–2164.

30. Parks R.W., Clements W.D., Smye M.G. i wsp. Intestinal barrier dysfunction in clinical and experimental obstructive jaundice and its reversal by internal biliary drainage. *Br. J. Surg.* 1996; 83: 1345–1349.
31. Parks R.W., Stuart Cameron C.H., Gannon C.D. i wsp. Changes in gastrointestinal morphology associated with obstructive jaundice. *J. Pathol.* 2000; 192: 526–532.
32. Sileri P., Morini S., Sica G.S. i wsp. Bacterial translocation and intestinal morphological findings in jaundiced rats. *Dig. Dis. Sci.* 2002; 47: 929–934.
33. Kordzaya D.J., Goderdzishvili V.T. Bacterial translocation in obstructive jaundice in rats: role of mucosal lacteals. *Eur. J. Surg.* 2000; 166: 367–374.
34. Slocum M.M., Sittig K.M., Specian R.D. i wsp. Absence of intestinal bile promotes bacterial translocation. *Am. Surg.* 1992; 58: 305–310.
35. Baker J.W., Deitch E.A., Li M. i wsp. Hemorrhagic shock induces bacterial translocation from the gut. *J. Trauma* 1988; 28: 896–906.
36. Morehouse J.L., Specian R.D., Stewart J.J. i wsp. Translocation of indigenous bacteria from the gastrointestinal tract of mice after oral ricinoleic acid treatment. *Gastroenterology* 1986; 91: 673–682.
37. Nieuwenhuijs V.B., van Dijk J.E., Gooszen H.G. i wsp. Obstructive jaundice, bacterial translocation and interdigestive small-bowel motility in rats. *Digestion* 2000; 62: 255–261.
38. Ito Y., Machen N.W., Urbaschek R. i wsp. Biliary obstruction exacerbates the hepatic microvascular inflammatory response to endotoxin. *Shock* 2000; 14: 599–604.
39. Nolan J.P. Endotoxin, reticuloendothelial function, and liver injury. *Hepatology* 1981; 1: 458–465.
40. Shibayama Y. Endotoxaemia and hepatic injury in obstructive jaundice. *J. Pathol.* 1989; 159: 335–339.
41. Higaki I., Yamazaki O., Matsuyama M. i wsp. Serum endotoxin-1 and hepatocyte growth factor levels in patients with obstructive jaundice. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1599–1602.
42. Kimmings A.N., van Deventer S.J., Obertop H. i wsp. Endotoxin, cytokines, and endotoxin binding proteins in obstructive jaundice and after preoperative biliary drainage. *Gut* 2000; 46: 725–731.
43. Mathison J.C., Tobias P.S., Wolfson E. i wsp. Plasma lipopolysaccharide (LPS)-binding protein. A key component in macrophage recognition of Gram-negative LPS. *J. Immunol.* 1992; 149: 200–206.
44. Wright S.D. CD14 and innate recognition of bacteria. *J. Immunol.* 1995; 155: 6–8.
45. Marra M.N., Wilde C.G., Collins M.S. i wsp. The role of bactericidal/permeability increasing protein as a natural inhibitor of bacterial endotoxin. *J. Immunol.* 1992; 148: 532–537.
46. Kimmings N., Sewnath M.E., Mairuhu W.M. i wsp. The abnormal lipid spectrum in malignant obstructive jaundice in relation to endotoxin sensitivity and the result of preoperative biliary drainage. *Surgery* 2001; 129: 282–291.
47. Ingoldby C.J., McPherson G.A., Blumgart L.H. Endotoxemia in human obstructive jaundice. Effect of polymyxin B. *Am. J. Surg.* 1984; 147: 766–771.
48. Hunt D.R., Allison M.E., Prentice C.R. i wsp. Endotoxemia, disturbance of coagulation, and obstructive jaundice. *Am. J. Surg.* 1982; 144: 325–329.
49. Pain J.A., Bailey M.E. Measurement of operative plasma endotoxin levels in jaundiced and non-jaundiced patients. *Eur. Surg. Res.* 1987; 19: 207–216.
50. Holman J.M. Jr, Rikkers L.F. Biliary obstruction and host defense failure. *J. Surg. Res.* 1982; 32: 208–213.
51. Kennedy J.A., Clements W.D., Kirk S.J. i wsp. Characterization of the Kupffer cell response to exogenous endotoxin in a rodent model of obstructive jaundice. *Br. J. Surg.* 1999; 86: 628–633.
52. Biozzi G., Stiffel C. The pathophysiology of the reticuloendothelial cells of the liver and spleen. *Progress in Liver Disease.* New York: Grune & Stratton Inc. 1965: 166–191.
53. Ohlsson E.G. The effect of biliary obstruction on the distribution of the hepatic blood flow and the reticuloendothelial system in dogs. *Acta Chir. Scand.* 1972; 138: 159–164.
54. Tomioka M., Iinuma H., Okinaga K.S.O. Impaired Kupffer cell function and effect of immunotherapy in obstructive jaundice. *J. Surg. Res.* 2000; 92: 276–282.
55. Pain J.A. Reticulo-endothelial function in obstructive jaundice. *Br. J. Surg.* 1987; 74: 1091–1094.
56. Greve J.W., Gouma D.J., Soeters P.B. i wsp. Suppression of cellular immunity in obstructive jaundice is caused by endotoxins: a study with germ-free rats. *Gastroenterology* 1990; 98: 478–485.
57. Bemelmans M.H., Gouma D.J., Greve J.W. i wsp. Cytokines tumor necrosis factor and interleukin-6 in experimental biliary obstruction in mice. *Hepatology* 1992; 15: 1132–1136.
58. Roughneen P.T., Kulkarni A.D., Gouma D.J. i wsp. Suppression of host-versus-graft response in experimental biliary obstruction. *Transplantation* 1986; 42: 687–689.
59. Roughneen P.T., Gouma D.J., Kulkarni A.D. i wsp. Impaired specific cell-mediated immunity in experimental biliary obstruction and its reversibility by internal biliary drainage. *J. Surg. Res.* 1986; 41: 113–125.
60. Maessen J.G., Greve J.W., Buurman W.A. Increased sensitivity to endotoxemia by tissue necrosis. *Surgery* 1991; 109: 154–159.
61. Kimura F., Miyazaki M., Suwa T. i wsp. Serum interleukin-6 levels in patients with biliary obstruction. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1613–1617.
62. Kimura F., Miyazaki M., Suwa T. i wsp. Anti-inflammatory response in patients with obstructive jaundice caused by biliary malignancy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001; 16: 467–472.
63. Boemelmans M.H., Greve J.W., Gouma D.J., Buurman W.A. Increased concentrations of tumor necrosis factor (TNF) and soluble TNF receptors in biliary obstruction in mice; soluble TNF receptors as prognostic factors for mortality. *Gut* 1996; 38: 447–453.
64. Baggiolini M., Moser B., Clark-Lewis I. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines. The Giles Filley lecture. *Chest* 1994; 105: 95–98.
65. Hechtman D.H., Cybulsky M.I., Fuchs H.J. i wsp. Intravascular IL-8. Inhibitor of polymorphonuclear leukocyte accumulation at sites of acute inflammation. *J. Immunol.* 1991; 147: 883–892.
66. Shibata M., Hirota M., Ogawa M. Hepatic injury induced by interleukin-18 administration: importance of preceding priming effect. *J. Immunother.* 2002; 25 (supl. 1): 72–74.
67. Wahl S.M. Transforming growth factor beta (TGF-beta) in inflammation: a cause and a cure. *J. Clin. Immunol.* 1992; 12: 61–74.
68. Zhou W., Chao W., Levine B.A. i wsp. Role of platelet-activating factor in hepatic responses after bile duct ligation in rats. *Am. J. Physiol.* 1992; 263: 587–592.
69. Lai E.C.S., Mok F.P.T., Fan S.T. i wsp. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice. *Br. J. Surg.* 1994; 81: 1195–1198.
70. Karsten Th.M., Allema J.H., Reinders M.E. i wsp. Preoperative biliary drainage, bile colonisation and postoperative complica-

tions in patients with pancreatic head tumors: an analysis in 241 consecutive patients. *Eur. J. Surg.* 1996; 162: 881–888.

71. Trede M., Schwall G. The complications of pancreatectomy. *Ann. Surg.* 1988; 207: 39–41.
72. Nakeeb A., Pitt H.A. The role of preoperative biliary decompression in obstructive jaundice. *Hepatogastroenterology* 1995; 42: 332–337.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

Dr med. Tomasz Orawczyk
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyni Śląskiej Akademii Medycznej
ul. Ziółowa 45/47
40–635 Katowice
tel./faks: (032) 202–95–77

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.10.2002 r.