

ПАТОФИЗИОЛОШКИ АСПЕКТИ ОШТЕЋЕЊА ПЛУЋА УДРУЖЕНОГ СА ТЕШКИМ АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

Маја ШУРБАТОВИЋ¹, Крста ЈОВАНОВИЋ¹, Соња РАДАКОВИЋ², Никола ФИЛИПОВИЋ¹

¹Клиника за анестезиологију и интензивну терапију, Војномедицинска академија, Београд;

²Завод за превентивну медицину, Војномедицинска академија, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Акутни панкреатитис је запаљењски процес који се код 20% болесника јавља у тешком облику, а од њих 15-25% умире. Инциденција плућних компликација удружених с акутним панкреатитисом (*Acute Pancreatitis-Associated Lung Injury – APALI*) је 15-55%, а њихова тежина варира од благе хипоксемије без клиничких или радиолошких поремећаја до тешког акутног респирационог дистрес синдрома (*Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS*). Акутно оштећење плућа (*Acute Lung Injury – ALI*) и *ARDS* су најзначајније манифестације екстраабдоменске дисфункције у тешком акутном панкреатитису и узрокују 60% свих смртних случајева у првој недељи од почетка болести. Описани су различити аспекти патофизиолошког процеса оштећења плућа које је удружено са тешким акутним панкреатитисом. Разматрана је улога ензима, адхезивних молекула, неутрофила, фибронектина и различитих медијатора запаљења у развоју оштећења плућа, које је честа компликација акутног панкреатитиса, а чији механизам настанка још није разјашњен. Специфична терапија не постоји, па је стопа смртности велика. Због тога је потребно спровођење даљих истраживања из ове области.

Кључне речи: акутно оштећење плућа, акутни панкреатитис, патофизиологија

УВОД

Акутни панкреатитис је запаљењски процес који се најчешће јавља у претходно здравом органу, а дијагностикује се на основу акутног бола у абдомену који је праћен повећањем концентрације амилаза и липаза у серуму. Миграција жучних каменаца кроз жучне путеве и злоупотреба алкохола су најчешћи етиолошки фактори. Тешко оштећење панкреаса развија се код 20% болесника с акутним панкреатитисом, а од њих 15-25% умре.

Инциденција плућних компликација удружених с акутним панкреатитисом (*Acute Pancreatitis-Associated Lung Injury – APALI*) је 15-55%, а њихова тежина варира од благе хипоксемије без клиничких или радиолошких поремећаја до тешког акутног респирационог дистрес синдрома (*Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS*). Акутно оштећење плућа (*Acute Lung Injury – ALI*) и *ARDS* су најзначајније манифестације екстраабдоменске дисфункције у тешком акутном панкреатитису и доводе до смрти 60% болесника у првој недељи од настанка болести [1]. Код 10% болесника се развија алвеоларни едем видљив на радиограму грудног коша. Прогресивна хипоксемија се развија код једне трећине болесника у року од неколико сати до два-три дана [2].

КЛИНИЧКИ ЗНАЦИ И ПРЕДИКТИВНИ ФАКТОРИ ТЕЖИНЕ ОШТЕЋЕЊА ПЛУЋА УДРУЖЕНОГ С АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

Едем плућа настаје као последица повећања микроваскуларног пермеабилитета. Различите студије

су показале да стопа морталитета значајно позитивно корелира са присуством плућних инфилтрата и плеурних излива. Логистичка регресиона анализа је показала да су радиолошки видљиве промене повезане са 15 пута већим морталитетом [3].

Плеурни изливи се често јављају у акутном панкреатитису. Код већине болесника настаје левострани излив, мада се може јавити и билатерални. Концентрација амилазе у плеурној течности може се повећати и до 30 пута у односу на вредност у серуму и најчешће остаје повећана чак и кад се концентрација у серуму врати на нормалне вредности. Велики плеурни изливи могу бити удружени са накупљањем течности у субдијафрагми. Иммобилизација дијафрагме изазвана локалним запаљењем делом је одговорна за плућне компликације акутног панкреатитиса.

Смањен парцијални притисак кисеоника у артеријској крви (PaO_2) на пријему дуго се сматрао прогностичким фактором за тежину акутног панкреатитиса. Међутим, различите студије су показале да вредност PaO_2 не одражава тежину оштећења плућа у акутном панкреатитису и да није поуздан предиктор исхода акутног панкреатитиса. Мишљења о предиктивној вредности PaO_2 ипак остају подељена. За разлику од PaO_2 , као бољи предиктор показало се повећање пермеабилности плућне васкуларне мреже за протеине плазме у периоду од 48 часова од пријема у болницу (мерено техником обележеног трансферина). Ово повећање се јавило код болесника који су касније умрли ($p < 0,01$), а индекс је остао у границама нормале код болесника који су преживели. Ове студије су показале да се инфилтрата и едем плућа код већине болесника с акутним панкреатитисом могу приписати повећању плућне васкуларне пермеабилности.

СИНДРОМ СИСТЕМСКЕ ЗАПАЉЕЊСКЕ РЕАКЦИЈЕ И АКТИВНОСТ ЕНЗИМА КОД ОШТЕЋЕЊА ПЛУЋА УДРУЖЕНОГ С АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

У раној фази тешког акутног панкреатитиса настаје изражен синдром системске запаљењске реакције. Код једне трећине болесника до смрти долази у раној фази болести, а код 50% болесника акутни панкреатитис је повезан са тешким оштећењем плућа [4]. Ако се у оштећеном ткиву панкреаса формира апсцес, онда настаје перипанкреасна некроза везивног ткива, активирају се ензими дигестивних органа и јављају се бактерије. Локална и системска инфекција доприноси погоршању или перзистенцији већ постојећег *APAL*.

У патофизиологији *APAL* важну улогу има повећано стварање цитокина, нарочито интерлеукина 8 (*IL-8*) и ензима панкреаса (амилаза, липаза, трипсин). Такође, код болесника с акутним панкреатитисом и клинички израженим оштећењем плућа настају веће концентрације тромбосана и простаглицлина него код болесника с акутним панкреатитисом али без оштећења плућа.

Посебно је испитиван однос између фосфолипазе A_2 и *APAL*. Постоје два облика овог ензима: тип *I* потиче из панкреаса, док је тип *II* медијатор акутнофазног одговора. У панкреасу фосфолипаза A_2 индукује некрозу ћелија конвертујући лецитин ћелијских мембрана у токсично једињење – лизолецитин. Овај ензим може имати улогу у *APAL* тако што штетно делује на сурфактант плућа који садржи фосфолипиде (дипалмитолхолин) који су супстрати за дејство фосфолипазе A_2 . Повећана концентрација фосфолипазе A_2 је добар предиктор развоја *APAL*. Иако су нивои и панкреасног и непанкреасног изоензима повећани у серуму током акутног панкреатитиса, изгледа да је једино непанкреасни изоензим одговоран за компликације у самом панкреасу и у удаљеним органима. Оштећењу плућа током ове тешке болести доприноси и ослобађање азот-оксида из алвеоларних макрофага. Такође, утврђен је узамни однос оштећења плућа и концентрације *C*-реактивног протеина у серуму код болесника с акутним панкреатитисом.

Оштећење алвеоларно-капиларне мембране може бити резултат плућне апсорпције протеолитичких ензима и вазоактивних супстанци које ослобађа оштећени панкреас преко вена и лимфатичких судова који дренирају панкреас и перипанкреасно ткиво.

Иницијална фаза оштећења панкреаса може бити изазвана активацијом трипсиногена у активни трипсин унутар ацинусних ћелија, што, међутим, активира друге ензиме панкреаса, укључујући еластазу и фосфолипазу A_2 , као и систем комплемента и кинине. Синтеза и ослобађање проинфламационих цитокина и хемокина доводе до локалног оштећења и системске дисперзије запаљења. Медијатори запаљења произведени у жлезди повећавају оштећење панкреаса и могу се проширити на удаљене органе, претварајући локално запаљење у системско обољење. Ензими панкреаса могу оштетити плућа директно и индиректно. Ове протеазе могу директно компромитовати интегритет ендотелне баријере плућа и ткивну структуру и условити локални и системски запаљењ-

ски одговор активирањем комплемента и леукоцита. Активирани леукоцити не само што производе и ослобађају медијаторе запаљења, при том директно оштећујући ткиво, већ и преобраћају неактивне облике протеазе у активне, што погоршава оштећење плућа. Експерименталне студије су показале да стимулисани неутрофили преобраћају трипсиноген у трипсин и да је тежина *APAL* у међусобном односу са нивоом циркулишућег трипсиногена и његовом активацијом у трипсин.

Истраживање Џафрија (*Jaffray*) и сарадника [5] је показало да системско убризгавање панкреасне еластазе мишевима доводи до оштећења плућа преко активације нуклеарног фактора κB и експресије гена за *TNF- α* (*tumor necrosis factor*) са последичном инфилтрацијом неутрофила у плућа и повећањем плућног васкуларног пермеабилитета. Интравенска инфузија трипсина овцама такође је повећала трансваскуларни клиренс протеина у плућима; тај ефекат је био превениран давањем антипротеазе апротинина.

ЦИТОКИНИ, ИНТЕРЦЕЛУЛНИ АДХЕЗИВНИ МОЛЕКУЛ 1 (*ICAM-1*) И ФАКТОР АКТИВАЦИЈЕ ТРОМБОЦИТА (*PAF*) У ОШТЕЋЕЊУ ПЛУЋА УДРУЖЕНОМ С АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

Асцит прикупљен од пацова са панкреатитисом и убризган здравим животињама доводи до директног оштећења плућа које је повезано са повећаном експресијом гена за *TNF- α* , *IL-1 β* и *IL-6* у плућима [6].

У току *APAL* долази до акумулације неутрофила у интерстицијуму и алвеоларним просторима. Активација ових неутрофила може довести до акутног оштећења плућа. Секвестрација леукоцита у запаљено ткиво је процес који почиње активацијом леукоцита, затим следе „котрљање” инфламационих ћелија и адхезија циркулишућих активираних инфламационих ћелија за површину ендотела преко адхезивних молекула, као што је интерцелулни адхезивни молекул 1 (*ICAM-1*). У физиолошким условима *ICAM-1* нема или је заступљен у веома малим количинама. Међутим, током запаљења његова експресија се значајно повећава, што доводи до интеракције *ICAM-1* са *CD11a/CD18* и *CD11b/CD18*, који се налазе на лимфоцитима и неутрофилима. Након адхезије долази до трансмиграције леукоцита у запаљено ткиво. Лечење тешког акутног панкреатитиса моноклонским антителима усмереним директно против *ICAM-1* смањило је оштећење панкреаса и плућа [7]. *ICAM-1* је важна одредница оштећења плућа посредованог неутрофилима током акутног панкреатитиса. Активација матрикс-металопротеиназе 9 у плућима пацова током акутног панкреатитиса спешује трансмиграцију неутрофила и повећава алвеоларно-капиларни пермеабилитет [8]. *IL-8* и фактор активације тромбоцита (*Platelet-Activating Factor – PAF*) такође спешују активацију инфламационих ћелија, стварање хемокина и цитокина и мењају микроваскуларну пермеабилност у плућима током акутног панкреатитиса. Примена хуманог рекомбинантног ензима – *PAF* ацетилхидролазе, која катализује

хидролизу *PAF* и тако прекида његово дејство, била је успешна у парцијалној превенцији развоја експерименталног *APALI* код експерименталних животиња, чак и када је ензим примењен после настанка оштећења панкреаса [9].

НЕУТРОФИЛИ У ОШТЕЋЕЊУ ПЛУЋА УДРУЖЕНОМ С АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

Сматра се да активирани неутрофили оштећују ендотел плућа ослобађањем кисеоникових радикала, протеаза и проинфламационих цитокина. Стандардне методе бројања ћелија не праве разлику између леукоцитозе, секвестрације неутрофила и активације.

Хартвиг (*Hartwig*) и сарадници [10] су искористили преузимање радио-обележеног аналога глукозе – флуородеоксиглукозе (^{18}FDG), као индикатора постмиграционе активности неутрофила, како би утврдили и квантификовали однос између *APALI* и активације неутрофила у панкреатитису код експерименталних животиња. Информације о секвестрацији и емиграцији неутрофила не дају информацију о запаљењској активности ових ћелија. Разликовање ове две појаве је битно зато што емиграција и секвестрација ћелија нису нужно повезане са повећаном метаболичком активношћу. Неутрофили се у производњи енергије много ослањају на анаеробну гликолизу и потроше 20-30 пута више глукозе када су активни него када мирују. Флуородеоксиглукоза (^{18}FDG) се користила у мерењу метаболичке активности неутрофила сцинтиграфијом. Циркулишући неутрофили се задржавају у микроваскуларној мрежи после излагања инфламационом стимулусу. Док се у ткивима које снабдева системска циркулација секвестрација неутрофила одвија у посткапиларним венулама, у плућној циркулацији она се скоро потпуно одвија у капиларима. Да би прошли кроз плућне капиларе (чији је пречник, у просеку, 5,5 μm), неутрофили (просечног дијаметра од 8 μm) морају да се деформишу, како би одговорили хемодинамским силама крвотока. Када су стимулирани запаљењем, неутрофили губе способност да деформишу свој цитоскелет, што доводи до њихове ретенције у плућима када је перфузиони притисак низак. Истраживање је показало да је преузимање ^{18}FDG од стране неутрофила и у плућима и у панкреасу било повећано, како код благог, тако и код тешког панкреатитиса код експерименталних животиња.

Када је извршена корекција за интраваскуларну радиоактивност, преузимање ^{18}FDG у панкреасу је и даље било повећано код оба облика болести, али је преузимање ^{18}FDG у плућима било значајно повећано само код тешког облика панкреатитиса. Аутори су закључили да код овог облика *APALI* постоји повећање неутрофила у плућима које је неспецифично и без штетног ефекта, а може се делом приписати леукоцитози и интраваскуларној секвестрацији. Међутим, преузимање ^{18}FDG је показало да се интерстицијална и интраалвеоларна миграција и активација неутрофила јављају код тешког, али не и код благог

панкреатитиса, што је у складу с међусобним клиничким односом између *ARDS* и тежине панкреатитиса.

СУПСТАНЦА *P* И *CD40* У ОШТЕЋЕЊУ ПЛУЋА УДРУЖЕНОМ С АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

Неуропептид супстанца *P*, која се ослобађа из нервних завршетака и везује за неурокинин-1 рецептор, може бити медијатор повећане васкуларне пермеабилности током акутног запаљења. Код експерименталних животиња с акутним панкреатитисом јављају се и супстанца *P* и неурокинин-1 рецептор у панкреасу. Ако нема неурокинин-1 рецептора, порећај микроваскуларне пермеабилности је много мањи [11]. Супстанца *P* делује на ендотелне ћелије преко неурокинин-1 рецептора, повећава васкуларну пермеабилност плућа и поспешује стварање едема у околним ткивима. Показало се да је концентрација супстанце *P* била двоструко већа у течности код едема плућа изазваног с *ARDS*, него код едема у контролној групи болесника са конгестивном инсуфицијенцијом рада срца.

Протеински рецептор *CD40* налази се на површини *B* лимфоцита, моноцита, дендритичних ћелија и билијарних епителних ћелија. Лиганд *CD40* се везује за рецептор и посредује у стварању многих имунорегулационих сигнала и има кључну улогу у оркестрацији и хуморалне и целуларне имунске реакције. Рецептор *CD40* припада *TNF* рецепторима [12]. Код експерименталних мишева с акутним панкреатитисом који нису имали лиганд *CD40* оштећење панкреаса и плућа је било знатно мање [13]. Експресија и *CD40* и лиганда *CD40* била је изражена на површини ацинусних ћелија, што сугерише да би терапија која би се применила да спречи њихово везивање могла имати клиничку вредност у смањењу тежине акутног панкреатитиса и *APALI*.

ОКСИДАЦИОНИ СТРЕС КОД ОШТЕЋЕЊА ПЛУЋА УДРУЖЕНОГ С АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

Инциденција *APALI* би се смањила ако би се смањило супцелуларно оштећење изазвано оксидационим стресом, односно кисеониковим радикалима. Реактивне врсте кисеоника (*Reactive Oxygen Species* – *ROS*) имају цитотоксични капацитет, оштећују функцију интрацелуларних протеина липидном пероксидацијом, односно денатурацијом протеина, што може изазвати акутни панкреатитис. Азот-оксид (*NO*), гас са својствима слободног радикала, одскора се сматра биолошким супстанцом регулације. Његова улога, међутим, још није јасна јер може да делује и прооксидантно и антиоксидантно, у зависности од количине која се створи. Најновије истраживање Санчес-Берналове (*Sanchez-Bernal*) и сарадника [14] показало је да су код акутног панкреатитиса супцелуларне структуре микросоми, лизосоми, митохондрије најосетљивије на оксидационо оштећење. Ендогени *NO* штити од оваквих оштећења.

МАКРОФАГНИ ИНФЛАМАЦИОНИ ПЕПТИД 2 (MIP-2) У ОШТЕЋЕЊУ ПЛУЋА УДРУЖЕНОМ С АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

Многи истраживачи су проучавали преношење запаљења из панкреаса у плућа и медијаторе одговорне за његову системску пропагацију. Фросар (*Frossard*) и сарадници [15] су истраживали *APALI* код експерименталних животиња. Утврђено је да медијатори које ослобађа панкреас у циркулацију током акутног панкреатитиса индукују у плућима хронолошку експресију, између осталог, макрофагног инфламационог пептида 2 (*MIP-2*). Такође се показало да се у плућима највеће концентрације *MIP-2*, који привлачи инфламационе ћелије, јављају пре цитокина (на пример, *TNF- α*) и *ICAM-1*. Концентрације *MIP-2* у серуму су у међусобном односу са повећаним пермеабилитетом плућне васкулатуре. Занимљиво је да су се у плућима највеће концентрације *MIP-2* јављале 12 часова пре повећане експресије у панкреасу.

ФИБРОНЕКТИН У ОШТЕЋЕЊУ ПЛУЋА УДРУЖЕНОМ С АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

Кључни корак у развоју *APALI* је оштећење епителне и ендотелне баријере, што доводи до повећаног пермеабилитета и едема плућа. Повећање пермеабилитета ендотелне баријере настаје раније и више је изражено након индукције панкреатитиса него код абдоменске сепсе. Структурни интегритет ових баријера зависи, између осталог, од адхезивног гликопротеина – фибронектина. Фибронектин садрже и ткиво и плазма. У баријери ваздух–крв, фибронектин је нерастворљив и налази се у интерстицијумском екстрацелуларном матриксу – између ендотела и алвеоларног епитела. У плазми, фибронектин је солубилан и циркулише у концентрацијама од 300 до 400 $\mu\text{g/ml}$ код људи. Током акутног панкреатитиса, панкреасне протеазе се ослобађају у системску циркулацију. Фибронектин садржи флексибилне пептидне сегменте који су веома осетљиви на њихово протеолитичко деловање. У плазми фибронектин делује као опсонин и олакшава преузимање циркулишућих патогена од мононуклеусних фагоцита. Ако у плазми постоји мањак фибронектина, онда клиренс бактерија не функционише добро, па се оне нагомилавају у плућном васкуларном кориту и погоршавају оштећење плућа.

У плућима, фибронектин из плазме се инкорпорира у субендотелни екстрацелуларни матрикс и обезбеђује интегритет ендотела. Према једној теорији, оштећење плућа може довести до редукције фибронектина у плазми због његове брзе уградње у оштећено ткиво. Редукција концентрације фибронектина у плазми може довести и до смањења садржаја фибронектина у екстрацелуларном матриксу плућа. Белоуз (*Bellows*) и Брејн (*Brain*) [16] су у експериментима на животињама показали да се током *APALI* ниво фибронектина у плазми значајно смањује (за 25%), што оштећује алвеоло-капиларну мембрану и омогућава нагомилавање бактерија у плућима (због ослабљене опсонизације).

L-СЕЛЕКТИН У ОШТЕЋЕЊУ ПЛУЋА УДРУЖЕНОМ С АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

Експресија адхезивних молекула на леукоцитима и ендотелу има важну улогу у развоју *APALI*. Код болесника са *APALI* концентрације солубилног *L*-селектина у плазми биле су 50% ниже него код болесника са акутним панкреатитисом код којих се није развио *ARDS*. Такође, концентрације солубилног *L*-селектина у плазми код болесника са акутним панкреатитисом и *ARDS* су биле ниже (око 50%) него код болесника са траумом или исхемијско-реперфузионом оштећењем и *ARDS*. *L*-селектин се одваја од површине неутрофила када се они активирају и у солубилном облику може инхибирати везивање леукоцита за ендотел. Могуће је да се солубилни *L*-селектин везује за луменску површину активираних ендотелних ћелија у удаљеним ткивима (органима) после настанка панкреатитиса и да је овај процес одговоран за даљи развој синдрома мултипле органске дисфункције (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome – MODS*) [17].

УЛОГА ЈЕТРЕ У ОШТЕЋЕЊУ ПЛУЋА УДРУЖЕНОМ С АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

Активни ензими и медијатори запаљења се из оштећеног панкреаса дренажују кроз ретроперитонеумске лимфатике у тораксни дуктус. Код болесника са *APALI* ниво ензима и медијатора у лимфи је сличан као у плазми. Ензими панкреаса и медијатори могу бити излучени из оштећеног панкреаса у плазми преко јетре, где индукују хиперактивацију хепатичних Купферових ћелија, односно ендотелних ћелија током развоја тешког акутног панкреатитиса. Сматра се да је јетра почетни и кључни орган за развој *APALI* и *MODS*. Експериментално је доказано да портокавални шант превенира активацију алвеоларних макрофага у акутном панкреатитису. Количина цитокина излучена из јетре чини око 50% укупне количине цитокина, што показује да је активација хепатичних леукоцита главна компонента у системској продукцији цитокина [17].

Микроциркулацију у плућима код експерименталног акутног панкреатитиса проучавали су Карау (*Kahrau*) и његови сарадници [18]. Брзина капиларног протока крви у плућима била је значано смањена код тешког некротизирајућег панкреатитиса, него код благог едематозног панкреатитиса.

ФАКТОР КОМПЛЕМЕНТА *C5a* И ЦИКЛООКСИГЕНАЗА 2 (*COX-2*) У ОШТЕЋЕЊУ ПЛУЋА УДРУЖЕНОМ С АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

Фактор комплемента *C5a* је снажан анафилаксин и хемоатрактант и сматра се проинфламационом медијатором. Делује преко рецептора *C5aR*. Ефекти *C5a* и *C5aR* су проучавани код експерименталних

животиња с *APALI* [19]. Истраживачи су дошли до изненађујућих резултата. Делеција и *C5aR* и *C5a* довела је до погоршања и панкреатитиса и *APALI*. Ови налази показују да, поред познатих проинфламационих ефеката, *C5a*, делујући преко *C5aR*, такође може бити антизапаљењски медијатор и да су у панкреатитису ова антизапаљењска својства најзаступљенија. Рано стварање *C5a* би могло ограничити нагомилавање ћелија и последице индуковане хемокинима и другим секундарним медијаторима. У првој, раној фази долази до почетног нагомилавања моноцита и неутрофила зависног од *C5a*. После прве фазе појављују се хемокини. Дакле, у кинетици развоја акутног запаљења *C5a* је најранији медијатор, док у каснијој фази инфлукс ћелија контролишу хемокини и други медијатори. Одсуство *C5a* и *C5aR* у акутном панкреатитису омогућава тзв. секундарним медијаторима (хемокини и метаболити арахидонске киселине) да привлаче и накупљају ћелије које претходно нису биле делимично десензитизоване помоћу *C5a* и такве ћелије индукују много јачи проинфламациони одговор [20].

Циклооксигеназа 2 (*COX-2*) је распрострањен ензим који има важну улогу у запаљењу. Експериментална истраживања акутног панкреатитиса и *APALI* су показала да је оштећење и панкреаса и плућа било мање када је ензим био инхибиран [21].

ЗАКЉУЧАК

APALI је честа компликација акутног панкреатитиса. Сложени патофизиолошки механизми који до ње доводе нису до краја разјашњени. Бројне студије су показале да су ту обухваћени различити молекули, ћелије и системи. Због тога су потребна даља истраживања која би јасно одредила терапијске мете. Стопа смртности је и даље велика, а лечење се своди на мере подршке поремећеној функцији плућа (различити облици механичке вентилације) и других органа, јер је тешки акутни панкреатитис врло често праћен синдромом мултипле органске дисфункције.

ЛИТЕРАТУРА

- Mizuguchi T, Mukaiya M, Imaizumi H, et al. Successful management of severe acute pancreatitis with multiple organ failure. *Pancreas* 2004; 28(2):211-3.
- Pastor CM, Matthay MA, Frossard JL. Pancreatitis-associated acute lung injury: new insights. *Chest* 2003; 124(6):2341-51.
- Talamini G, Uomo G, Pezzilli R. Serum creatinine and chest radiographs in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1999; 177:7-14.
- Steer M. Relationship between pancreatitis and lung diseases. *Respir Physiol* 2001; 128:13-6.
- Jaffray C, Yang J, Carter B. Pancreatic elastase activates pulmonary nuclear factor kB and inhibitory kB, mimicking pancreatitis-associated adult respiratory distress syndrome. *Surgery* 2000; 128:225-31.
- Denham W, Yang J, Norman J. Evidence for an unknown component of pancreatic ascites that induces adult respiratory distress syndrome through an interleukin-1 and tumor necrosis factor-dependent mechanism. *Surgery* 1997; 122:295-301.
- Werner J, Zigraggen K, Fernandez-Del Castillo C. Specific therapy for local and systemic complications of acute pancreatitis with monoclonal antibodies against ICAM-1. *Ann Surgery* 1999; 226:834-42.
- Keck T, Balcom JH, Fernandez-Del Castillo C. Matrix metalloproteinase-9 promotes neutrophil migration and alveolar capillary leakage in pancreatitis-associated lung injury in the rat. *Gastroenterology* 2002; 122:188-201.
- Hofbaner B, Saluja AK, Bahtia M. Effect of recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase on two models of experimental acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1998; 115:1238-47.
- Hartwig W, Carter E, Jimenez RE, et al. Neutrophil metabolic activity but not neutrophil sequestration reflects the development of pancreatitis-associated lung injury. *Crit Care Med* 2002; 30(9):2075-82.
- Maa J, Grady E, Yoshimi S. Substance P is a determinant of lethality in diet-induced hemorrhagic pancreatitis in mice. *Surgery* 2000; 128:232-9.
- Napolitano L. Pulmonary consequences of acute pancreatitis: Critical role of the neutrophil. *Crit Care Med* 2002; 30(9):2158-9.
- Frossard JL, Kwak B, Chanson M. CD40 ligand-deficient mice are protected against cerulein-induced acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Gastroenterology* 2001; 121:184-94.
- Sanchez-Bernal C, Garsia-Morales OH, Dominguez C, et al. Nitric oxide protects against pancreatic subcellular damage in acute pancreatitis. *Pancreas* 2004; 28(1):e9-e15.
- Frossard JL, Hadengue A, Spahr L, Morel P, Pastor CM. Natural history of long-term lung injury in mouse experimental pancreatitis. *Crit Care Med* 2002; 30(7):1541-6.
- Bellows CF, Brain JD. Role of fibronectin in pancreatitis-associated lung injury. *Dig Dis Sci* 2003; 48(8):1445-52.
- Zhao X, Andersson R, Wang X, Dib M, Wang X. Acute pancreatitis-associated lung injury: pathophysiological mechanisms and potential future therapies. *Scand J Gastroenterol* 2002; 12:1351-8.
- Kahrau S, Schneider P, Loddenkemper C, Buhr HJ, Foitzik T. Pulmonary microcirculation in mild and severe experimental pancreatitis. *Eur Surg Res* 2003; 35:402-7.
- Bhatia M, Saluja AK, Singh VP, et al. Complement factor C5a exerts an anti-inflammatory effect in acute pancreatitis and associated lung injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280:G974-G8.
- Bhatia M. Novel therapeutic targets for acute pancreatitis and associated multiple organ dysfunction syndrome. *Current Drug Targets - Inflammation & Allergy* 2002; 1:343-51.
- Song AM, Bhagat L, Singh VP, Van Acker GGD, Steer ML, Saluja AK. Inhibition of cyclooxygenase-2 ameliorates the severity of pancreatitis and associated lung injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283:G1166-G74.

PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF SEVERE ACUTE PANCREATITIS-ASSOCIATED LUNG INJURY

Maja ŠURBATOVIĆ¹, Krsta JOVANOVIĆ¹, Sonja RADA KOVIĆ², Nikola FILIPOVIĆ¹

¹Clinic of Anesthesiology and Intensive Therapy, Military Medical Academy, Belgrade;

²Institute of Preventive Medicine, Military Medical Academy, Belgrade

ABSTRACT

Acute pancreatitis is an inflammatory process which occurs in severe form in 20% of all patients, out of whom 15%-25% will die. The incidence of severe acute pancreatitis-associated lung injury (APALI) varies from 15% to 55% and its severity varies from mild hypoxemia to acute respiratory distress syndrome (ARDS). Acute lung injury (ALI) and ARDS are the most significant manifestations of extra abdominal dysfunctions in severe acute pancreatitis with mortality rate as high as 60% in the first week of the onset of illness. Different pathophysiological mechanisms of severe acute pancreatitis-associated lung injury have been described. The role of enzymes, adhesion molecules, neutrophils, fibronectin and various inflammatory mediators has been emphasized. Mechanism of the acute

lung injury associated with the acute pancreatitis is very complex and has not been clear yet. There is no specific therapeutic procedure and mortality rate is very high. Therefore, further studies are necessary to address this acute and growing problem in intensive medicine.

Key words: acute lung injury, acute pancreatitis, pathophysiology

Maja ŠURBATOVIĆ

Klinika za anesteziologiju i intenzivnu terapiju

Vojnomedicinska akademija

Crnotravska 17, 11000 Beograd

Tel: 011 661 003