

Received: 2005.11.10  
 Accepted: 2005.12.30  
 Published: 2006.01.06

## Rola interleukiny 10 w odpowiedzi zapalnej po zabiegu kardiochirurgicznym z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego\*

Role of interleukin 10 in inflammatory response after cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass

Jarosław Paśnik

Klinika Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

### Streszczenie

Zabieg kardiochirurgiczny (CS) wywołuje uogólnioną odpowiedź zapalną ustroju, często prowadzącą do zaburzeń narządowych. Ważną rolę w rozwoju tej reakcji pełni prawdopodobnie narażenie krwinek i osocza na kontakt ze sztucznymi powierzchniami i aktywacja różnych komórek w czasie niedokrwienia i reperfuzji. W reakcji zapalnej po operacji na otwartym sercu, która może wywołać dysfunkcje narządowe, uczestniczą różnorodne mediatory. Poznanie roli tych mediatorów w reakcji zapalnej może się przyczynić do poszukiwania lepszych metod oceny jej przebiegu i lepszych metod terapeutycznych. Interleukina 10 (IL-10) jest pleiotropową cytokiną syntetyzowaną przez limfocyty T i makrofagi o właściwościach przeciwzapalnych. Wzrost stężenia IL-10 we krwi krążącej pacjentów poddanych zabiegowi kardiochirurgicznemu z krążeniem pozaustrojowym (CPB) może się wiązać z niekorzystnym przebiegiem pooperacyjnym. W pracy omówiono możliwy udział IL-10 w reakcji zapalnej po zabiegu kardiochirurgicznym.

**Słowa kluczowe:**

**krążenie pozaustrojowe • zespół uogólnionej reakcji zapalnej • zabieg kardiochirurgiczny • interleukina 10**

### Summary

Cardiac surgery (CS) induces a systemic inflammatory response that may be implicated in postoperative organ dysfunction. The exposure of blood cells and plasma to artificial membranes and the activation of several cell types in the setting of ischemia and reperfusion are believed to play an important role in the development of this reaction. Various mediators have been reported to be involved in the CS-induced reaction, which can lead to postoperative organ dysfunction. Understanding the role of these mediators in systemic inflammatory response may lead to better prognostic assessment and therapeutic modalities. Interleukin 10 (IL-10) is a pleiotropic cytokine produced by both T cells and macrophages and possesses anti-inflammatory properties. IL-10 circulates in the blood of patients undergoing CS with cardiopulmonary bypass (CPB), and increased concentrations of IL-10 have been associated with an adverse clinical outcome. The aim of this work is to review current knowledge about the role of IL-10 as a regulator of immune response after CS.

**Key words:**

**cardiopulmonary bypass • systemic inflammatory response syndrome • cardiac surgery • interleukin 10**

\* Praca częściowo finansowana z grantu Ministerstwa Nauki i Informatyzacji KBN nr 2 PO5E 081 27 i grantu Uniwersytetu Medycznego nr 502-15-277.

<b>Full-text PDF:</b>	<a href="http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_60/8610.pdf">http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_60/8610.pdf</a>
<b>Word count:</b>	2692
<b>Tables:</b>	1
<b>Figures:</b>	1
<b>References:</b>	50

**Adres autora/ autorki:** dr n. med. Jarosław Paśnik, Klinika Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Wiekowej Uniwersytet Medyczny, Al. Piłsudskiego 71, 90-329 Łódź; e-mail: elute@poczta.onet.pl

**Wykaz skrótów:** **ACTH** – hormon adrenokortykotropowy (adrenocorticotropin); **CARS** – zespół kompensacyjnej reakcji przeciwzapalnej (compensatory anti-inflammatory response syndrome); **CD** – kompleks różnicowania (cluster of differentiation); **CPB** – krążenie pozaustrojowe (cardiopulmonary bypass); **GKS** – glikokortykosteroidy; **HLA** – antygeny ludzkich leukocytów (human leukocyte antigens); **IL** – interleukina (interleukin); **IFN- $\gamma$**  – interferon- $\gamma$ ; **limfocyt Th** – limfocyt pomocniczy (helper); **MODS** – zespół niewydolności wielonarządowej (multiple organ dysfunction syndrome); **NK** – naturalne komórki cytotoksyczne (natural killer); **SIRS** – zespół uogólnionej reakcji zapalnej (systemic inflammatory response syndrome); **TNF- $\alpha$**  – czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ).

### POWIKŁANIA ZAPALNE PO ZABIEGU KARDIOCHIRURGICZNYM – SIRS, MODS I CARS

U pacjentów po zabiegu kardiochirurgicznym stwierdza się niekiedy zmiany narządowe, będące wyrazem układowej odpowiedzi ustroju na uraz operacyjny [3,16,18]. Częstość wystąpienia powikłań zwiększa się w przypadku zabiegów wykonywanych w krążeniu pozaustrojowym (cardiopulmonary bypass – CPB). Uszkodzenia tkanek i niewydolność narządową określa się jako zespół systemowej odpowiedzi zapalnej (systemic inflammatory response syndrome – SIRS). Do rozpoznania SIRS upoważnia stwierdzenie dwu lub więcej spośród objawów, takich jak: wzrost temperatury ciała, tachykardia, zaburzenia oddychania i hiperwentylacja, leukocytoza lub leukopenia, wzrost lub spadek skurczowego ciśnienia tętniczego [34].

Jak wskazują dotychczasowe doniesienia, występowanie powikłań zapalnych po zabiegu kardiochirurgicznym jest związane z procedurami medycznymi stosowanymi w czasie jego trwania. Zarówno aktywacja komórek układu odpornościowego przez kontakt z aparaturą do CPB jak i hipotermia, zatrzymanie krążenia, zamknięcie aorty – niedokrwienie mięśnia sercowego, a także środki anestetyczne mają istotne znaczenie dla rozwoju reakcji zapalnej [6,8,31,41]. Rozważana jest także rola stresu operacyjnego jako czynnika aktywującego komórki układu odpornościowego i doprowadzającego do wystąpienia niekontrolowanej reakcji zapalnej [18].

Zabieg kardiochirurgiczny wywołuje szybką aktywację komórek żernych. Aktywowane neutrofile wykazują zwiększoną ekspresję cząstek adhezyjnych CD11b/CD18 już w pierwszych minutach po rozpoczęciu CPB [36]. W tym okresie zabiegu zwiększa się także chemotaksja i aktywność fagocytarna tych komórek, a także zdolność do wybuchu oddechowego [41]. Charakterystyczny dla pierwszej doby po zabiegu jest także spadek ogólnej liczby neutrofilii w krwi krążącej. Prawdopodobną przyczyną neutropenii jest sekwestracja granulocytów w narządach, takich jak: płuca, wątroba, mózg, serce i nerki [13]. Sekwestracji ulegają przede wszystkim neutrofile aktywowane, o zwiększo-

nych właściwościach adhezyjnych i opsonizujących białka antygenów bakteryjnych. W porównaniu do dorosłych proces sekwestracji tych komórek u dzieci jest bardziej nasilony, co jest związane z niedojrzałością w budowie białek szkieletowych neutrofilów małych pacjentów [13]. Retencja aktywowanych neutrofilów w narządach umożliwia im przyłączenie się do komórek śródbłonna naczyniowego. Neutrofile ulegając następnie degranulacji, oprócz metabolitów kwasu arachidonowego i wolnych rodników tlenowych uwalniają duże ilości enzymów proteolitycznych [13,15]. Następstwem działania elastazy neutrofilowej, katepsyny G czy też metaloproteinazy jest trawienie błony podstawnej śródbłonna i dalsze przenikanie neutrofilów do otaczających tkanek. W badaniach Asimakopoulou i wsp. [2] wykazano korelację między stężeniem osoczym elastazy neutrofilowej a wystąpieniem wzmożonego przecieku płucnego i niewydolności oddechowej po zabiegu. Wraz ze wzrostem aktywności enzymów proteolitycznych zmniejsza się pula inhibitorów tych enzymów w krążeniu, gdyż nie są one syntetyzowane przez uszkodzone komórki śródbłonna naczyniowego [2,49].

Zabieg kardiochirurgiczny z CPB powoduje aktywację układu dopełniacza zarówno w sposób klasyczny jak i alternatywny. Po zakończeniu zabiegu obserwowany jest istotny wzrost stężenia składowej C3d dopełniacza [42]. W trakcie zabiegu kardiochirurgicznego wzrasta także stężenie składowej C3a [42,49]. Składowa ta jest istotnym czynnikiem chemotaktycznym komórek żernych, a ponadto po połączeniu z kompleksem C5b-C9 wywiera silne działanie stymulujące neutrofile i komórki śródbłonna prowadząc do uszkodzenia tkanek [2]. Wzrost stężenia w surowicy składowej C5a podczas zabiegu kardiochirurgicznego jest powodem stymulacji monocytów do uwalniania TNF- $\alpha$  i IL-6, a także zwiększonej degranulacji neutrofilów [32,42].

W rozwoju powikłań zapalnych po zabiegu kardiochirurgicznym podejrzewany jest także udział endotoksyn bakteryjnych [23]. Potwierdzają to doniesienia opisujące wzrost stężenia prokalcytoniny w surowicy krwi obwodowej pacjentów poddanych zabiegowi kardiochirurgicznemu z użyciem CPB [29]. U dorosłych rozważana

jest koncepcja stymulacji wydzielania tego peptydu przez endotoksyny bakterii pochodzących z przewodu pokarmowego [3]. Uwalnianie endotoksyn do krwiobiegu w czasie zabiegu jest natomiast związane z upośledzeniem przepływu trzewnego [4].

Wystąpienie SIRS wiąże się ze zwiększonym zapotrzebowaniem ustroju na tlen. Potrzeby te nie są w pełni zaspokajane przez organizm po zabiegu kardiochirurgicznym, co nasila obserwowane zaburzenia wielonarządowe [3,11].

Zmiany obrzękowe i zatorowe, wynikające z uszkodzenia śródbłonka naczyniowego są zazwyczaj następstwami przejściowymi i u większości pacjentów ustępują bez trwałych uszkodzeń [10,37]. Jednakże u części, zwłaszcza młodszych pacjentów, po zabiegu kardiochirurgicznym dochodzi do zespołu niewydolności wielonarządowej (multiple organ dysfunction syndrome – MODS). Jest to najcięższy stan kliniczny w przebiegu SIRS. Wymaga zastosowania wszystkich możliwych metod intensywnej terapii i mimo ich wdrażania nadal obciążony jest dużą śmiertelnością. Na przykład objawy uszkodzenia płuc związane z zabiegiem z CPB u dzieci poniżej 3 miesiąca życia mogą być przyczyną wzrostu ich śmiertelności w przebiegu ostrej niewydolności oddechowej [34]. Mechanizm doprowadzający do takich nieodwracalnych uszkodzeń narządowych pozostaje nieznan.

Dotychczasowe doniesienia wskazują, że jedną z możliwych przyczyn wystąpienia uszkodzeń narządowych jest zaburzenie równowagi cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych [28,30]. Cytokiny są cząsteczkami regulującymi wiele różnorodnych procesów, takich jak proliferacja, różnicowanie, krwiotworzenie, aktywność żerna i lokomotoryjna komórek [22]. Cechą charakterystyczną cytokin jest plejotropia, czyli zdolność do oddziaływania na wiele różnorodnych komórek i wywoływania różnych efektów biologicznych [7,22]. Głównym miejscem ich wytwarzania są komórki układu odpornościowego: limfocyty, neutrofile i makrofagi, komórki zrębowe narządów krwiotwórczych [7,22]. W warunkach fizjologicznych istnieje równowaga między stężeniem w surowicy i aktywnością cytokin wykazujących działanie prozapalne i przeciwzapalne [28].

U części pacjentów poddanych zabiegowi kardiochirurgicznemu dochodzi do nadmiernego wzrostu stężeń w surowicy cytokin prozapalnych, któremu nie towarzyszy adekwatna synteza i uwalnianie cytokin przeciwzapalnych. Rozwijająca się po urazie operacyjnym odpowiedź zapalna przebiega bowiem w dwóch fazach: prozapalnej i przeciwzapalnej [28,42]. Obie fazy nie są ściśle rozłożone w czasie, często nakładają się na siebie, a w praktyce klinicznej są trudne do odróżnienia. W typowym przebiegu SIRS, u większości pacjentów po zabiegu operacyjnym oprócz reakcji zapalnej, rozwija się kompensacyjna reakcja przeciwzapalna (compensatory anti-inflammatory response syndrome – CARS) wymierzona w odwracanie skutków działania cytokin prozapalnych w ustroju. Okres pooperacyjny u tych pacjentów przebiega zwykle bez powikłań a zmiany obrzękowe i zatorowe, obserwowane bezpośrednio po zabiegu ustępują po leczeniu [28].

Część autorów zwraca uwagę na istotne zagrożenia rozwoju powikłań zapalnych w trakcie CARS. Nadmierna reakcja przeciwzapalna może się klinicznie objawiać immu-

nosupresją. Stan taki, nazywany także *immunoparalysis*, może być powodem zwiększonej podatności chorych na zakażenia [22]. U części dzieci po zabiegu kardiochirurgicznym stwierdza się zwiększoną zapadalność na infekcje wirusowe, zwłaszcza wirusem RS (respiratory syncytial), bakteryjne (*Haemophilus influenzae*) [13,18]. We krwi obwodowej pacjentów, u których dochodzi do zaburzeń podczas CARS obserwuje się zwiększoną liczbę monocytów o małej ekspresji antygenów HLA-DR, obniżoną syntezę i uwalnianie cytokin [24].

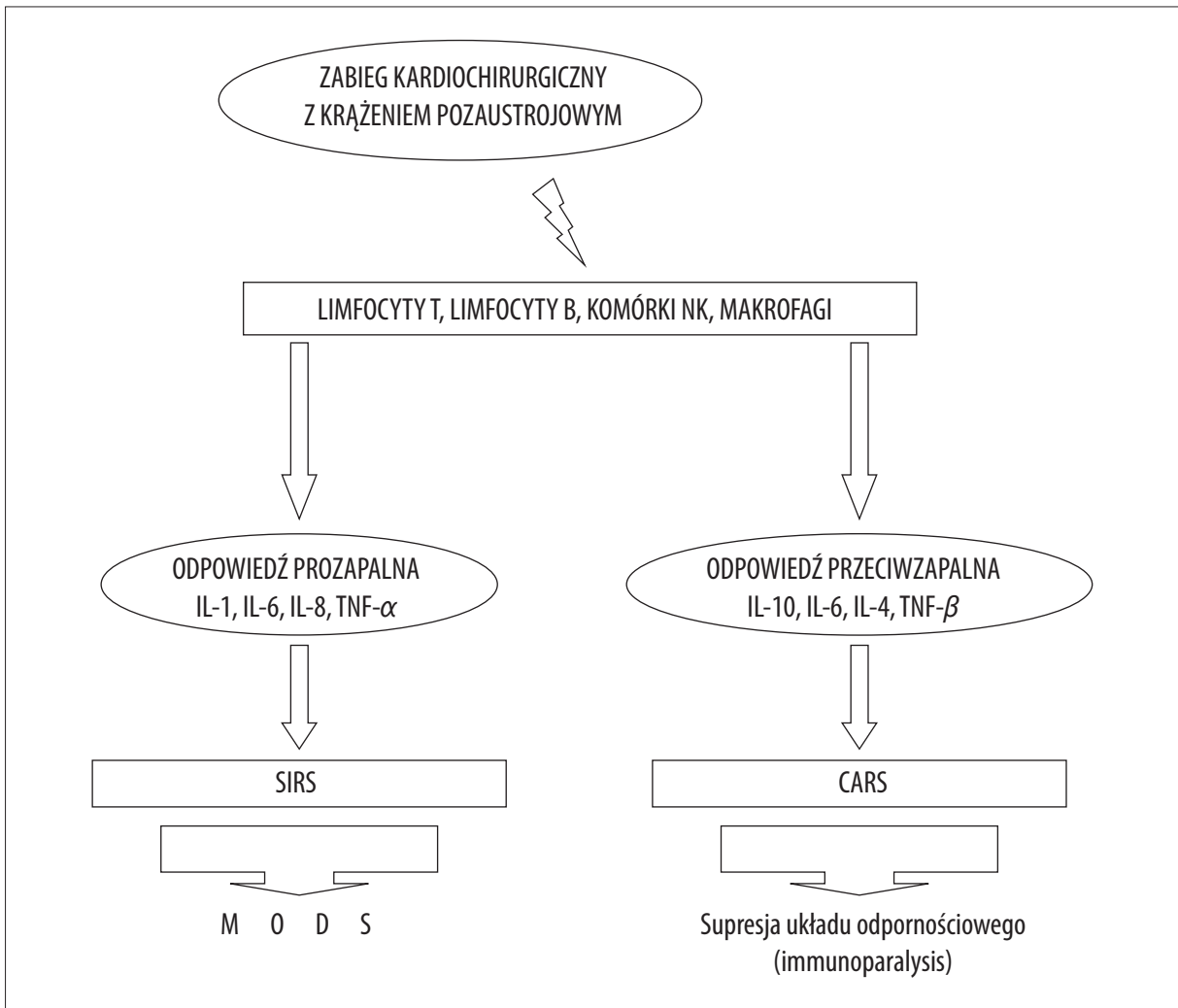
U pacjentów, u których po zabiegu z CPB dochodzi do MODS brak jest poszczególnych faz odpowiedzi zapalnej. Obserwuje się bowiem chaotyczną aktywację całej sieci cytokin [24]. W obrazie klinicznym pacjentów z MODS występują objawy ogólnoustrojowego zapalenia lub immunosupresji a ryzyko zgonu w tej grupie jest bardzo wysokie (ryc. 1).

### IL-10 – ZNACZENIE W UKŁADZIE ODPORNOŚCIOWYM

Wskaźnikiem diagnostycznym fazy przeciwzapalnej jest wzrost stężenia interleukiny 10 (IL-10) w surowicy pacjentów, obserwowany już po zakończeniu CPB [22]. IL-10 jest białkiem kwasowrażliwym o ciężarze cząsteczkowym 18 kDa. Jest syntetyzowana głównie przez pobudzone limfocyty T, ponadto przez limfocyty B, monocyty, makrofagi i keratynocyty [22]. Jak wskazują badania Lyonsa i wsp. [30] cytokina ta pod wpływem urazu operacyjnego jest syntetyzowana przez limfocyty o fenotypie CD4+ Th2, CD8+ i monocyty. IL-10 wykazuje w szerokim zakresie zdolność osłabiania odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego i hamowania odpowiedzi zapalnej. Działając na makrofagi i monocyty powoduje zmniejszenie syntezy TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , -6, -8, -12 i czynników wzrostowych [22]. Hamuje powstawanie limfocytów Th1 pobudzonych przez antygen i wytwarzanie przez nie IFN- $\gamma$  i IL-2, zwiększa natomiast uwalnianie receptorowego antagonisty IL-1 – IL-1ra w aktywowanych monocytach i neutrofilach [7,17]. IL-10 minimalizuje skutki pobudzenia układu krzepnięcia po zabiegu kardiochirurgicznym, zmniejsza degranulację komórek żernych i uwalnianie przez nie wolnych rodników tlenowych i tlenu azotu [7,22,47]. Obecność IL-10 w surowicy krwi obwodowej ma istotne znaczenie dla wzrostu i różnicowania aktywowanych limfocytów B, limfocytów Tc i dla aktywacji komórek NK [26]. Wcześniejsze doniesienia wskazują także na silne działanie immunomodulujące IL-10 w odpowiedzi na superantygeny, które wiązało się ze zmniejszeniem śmiertelności wśród pacjentów [9,22]. Działając synergistycznie z innymi cytokinami IL-10 stymuluje proliferację i różnicowanie prekursorów komórek tucznych [22].

### WPLYW PROCEDUR MEDYCZNYCH I ŚRODKÓW FARMAKOLOGICZNYCH NA SYNTEZĘ I UWALNIANIE IL-10 PODCZAS ZABIEGU KARDIOCHIRURGICZNEGO

CPB jest kompleksowym i zintegrowanym z zabiegiem kardiochirurgicznym procesem mającym na celu ochronę organizmu wraz z wszystkimi jego narządami przed konsekwencjami zatrzymanej lub obniżonej funkcji hemodynamicznej serca. Bez względu na zakres zastosowanego CPB towarzyszy mu wiele zmian w parametrach procesów fizjologicznych organizmu. Wśród mechanizmów



Ryc. 1. Miejsce IL-10 w reakcji zapalnej po zabiegu kardiochirurgicznym z użyciem krążenia pozaustrojowego

odpowiedzialnych za reakcje immunologiczne wywołane CPB wyróżnia się nieswoistą aktywację układu dopełniacza, aktywację czynnika Hagemana, bezpośrednią aktywację granulocytów, płytek krwi, monocytów i limfocytów [28]. Nasilenie reakcji zapalnej spowodowanej zastosowaniem CPB zależne jest od rodzaju powierzchni wyściełającej aparat, stosunku pomiędzy ilością krwi a powierzchnią obcą i czasu trwania procedury [1,28,40].

W badaniach wykonanych w grupie dorosłych pacjentów obserwuje się istotny wzrost stężenia IL-10 do wartości maksymalnych w czwartej godzinie po zakończeniu CPB [15,26] (tab. 1). Wiele kontrowersji budzi natomiast określenie czasu osiągnięcia maksymalnego stężenia tej cytokiny po zabiegu kardiochirurgicznym z CPB u dzieci. W większości badań obserwuje się najwyższe stężenie IL-10 w surowicy małych pacjentów w pierwszej dobie po zakończeniu CPB [15,26]. Franke i wsp. [12] wykazali natomiast dwukrotny wzrost stężenia tej cytokiny przeciwzapalnej; po pierwszej i po czwartej dobie od zakończenia zabiegu u dzieci. Ich zdaniem taki wynik pozwala przypuszczać, że reakcja zapalna po zakończeniu zabiegu jest wieloetapowa. W pierwszej dobie dochodzi do stymulacji odpowiedzi nieswoistej i jednoczasowego wydzielania cytokin zapal-

nych i przeciwzapalnych. W drugiej fazie po kilku dobach od zakończenia zabiegu po aktywacji swoistych elementów układu odpornościowego ponownie zwiększa się synteza cytokin przeciwzapalnych, takich jak IL-10. W badaniach przeciwzapalnych, takich jak IL-10. W badaniach Tarnoka i wsp. [42] maksymalne stężenie IL-10 w surowicy obserwowano bezpośrednio po zakończeniu zabiegu, a IL-6 cztery godziny po jego zakończeniu. Zdaniem tych autorów różny czas osiągnięcia maksymalnego stężenia cytokin zapalnych i przeciwzapalnych w doniesieniach jest spowodowany odmiennym mechanizmem ich uwalniania. Wzmocniona synteza cytokin zapalnych po zabiegu kardiochirurgicznym u dzieci jest stymulowana przez uraz operacyjny. Stosowane podczas zabiegu środki anestetyczne wpływają supresyjnie na syntezę IL-6 i opóźniają jej uwalnianie przez komórki do krążenia obwodowego [27]. Za wzrost syntezy cytokin przeciwzapalnych odpowiedzialne jest natomiast CPB. Brak jest dotychczas doniesień opisujących hamowanie działania tej grupy cytokin przez środki anestetyczne. W efekcie cytokiny przeciwzapalne osiągają maksymalne stężenie w osoczu bezpośrednio po zakończeniu CPB i wcześniej aniżeli cytokiny zapalne.

W ostatnich latach coraz większą uwagę poświęca się eliminacji niekorzystnych następstw CPB. W tym celu aparaty do



Tabela. 1 Wzrost stężenia IL-10 w krążeniu obwodowym pacjentów po zabiegu kardiologicznym

Liczba badanych pacjentów	Czas osiągnięcia maksymalnego stężenia IL-10	Współzależność stężenia IL-10 z innymi parametrami zabiegu	Źródło
18 niemowląt i małych dzieci	po zakończeniu CPB	korelacja stężenia IL-10 z czasem CPB maksymalne stężenia IL-10 wyższe u płci żeńskiej	[44]
20 dorosłych	pierwsza doba po CPB	u pacjentów z GKS stężenia IL-10 istotnie wyższe niż u pacjentów bez GKS	[15]
21 dorosłych	60 min po zakończeniu zaklepowania aorty	brak różnic stężeń IL-10 w grupach z i bez GKS	[26]
25 dorosłych	pierwsza doba po CPB	dodatnia korelacja stężenia IL-10 w surowicy z wewnątrzkomórkowym stężeniem IL-10 w mieszanych hodowlach leukocytarnych	[12]
20 niemowląt i małych dzieci	po zakończeniu CPB	ujemna korelacja stężeń IL-10 w surowicy z dawkami leków inotropowych	[21]

CPB pokrywane są heparyną. Trwają badania nad zastosowaniem nowych tworzyw sztucznych wyściełających oxygenator. Wyniki badań dotyczących wpływu tych modyfikacji na równowagę cytokin zapalnych i przeciwzapalnych nie są jednak przekonujące. Zastosowanie ultrafiltracji modyfikowanej, polegającej na użyciu filtra umieszczonego pomiędzy kaniulą tętniczą a prawym przedsionkiem, bezpośrednio po zakończeniu CPB nie wpływa na stężenie IL-10 i IL-6 w osoczu krwi obwodowej dzieci [5,35]. W badaniach Hortona i wsp. [20], wykonanych na grupie 200 dzieci, nie wykazano wpływu pokrywania aparatów do CPB heparyną na stężenie cytokin zapalnych po zabiegu.

Hipotermia zwiększa tolerancję organizmu na niedotlenienie, chroniąc mózg, serce i narządy trzewne przed jego następstwami [6,8]. Doniesienia dotyczące wpływu tej procedury na rozwój odpowiedzi zapalnej i przeciwzapalnej ze zwiększonym uwalnianiem cytokin przeciwzapalnych są nieliczne i niejednoznaczne. Honore i wsp. [19] nie obserwowali istotnych statystycznie różnic stężeń IL-10 w surowicy dwóch grup pacjentów, u których zabieg wykonywano odpowiednio w normotermii z użyciem „cieplej” kardioplegii i w hipotermii z użyciem „chłodnej” kardioplegii. Na modelu zwierzęcym wykazano natomiast, że użycie hipotermii istotnie zwiększa odpowiedź przeciwzapalną i uwalnianie IL-10 w porównaniu do zabiegu wykonywanego w normotermii [46].

Istotne znaczenie dla wzrostu stężenia IL-10 w surowicy krwi obwodowej dzieci po zabiegu kardiologicznym ma stosowanie glikokortykosteroidów (GKS). Podawanie steroidów w okresie okołozabiegowym powoduje wzrost indeksu sercowego, zmniejsza systemowy opór naczyniowy i zwiększa zużycie O<sub>2</sub> przez komórki myocardium [33]. W badaniach Kawamury i wsp. [25] wykazano wzrost stężenia IL-10 z towarzyszącym wzrostem stężenia antagonisty receptora IL-10 w surowicy pacjentów poddanych zabiegowi kardiologicznemu, u których stosowano GKS. Największe stężenie antagonisty IL-1ra w surowicy badanych pacjentów obserwowano kilkanaście godzin po osiągnięciu maksymalnego stężenia w surowicy przez IL-10. Zdaniem autorów badań świadczy to o supresyjnym wpływie IL-10 na reakcję zapalną przez hamowanie działania prozapalnej

IL-1. Stymulacja syntezy i uwalniania IL-10 pod wpływem GKS stosowanych w czasie i po zabiegu kardiologicznym wpływa hamująco na inne elementy odpowiedzi zapalnej. U pacjentów kardiologicznych, u których stosowano GKS oprócz dużego stężenia IL-10 w surowicy obserwowano obniżone stężenie cytokin prozapalnych: TNF- $\alpha$ , IL-6 i IL-8, zmniejszoną aktywność składowych dopełniacza, obniżoną ekspresję cząstek adhezyjnych na neutrofilach i zahamowanie uwalniania przez te komórki enzymów proteolitycznych [25,26,33]. W badaniach *in vitro* wykazano, że GKS hamują stymulowaną endotoksyną aktywację dopełniacza i degranulację neutrofilów [38]. Badania kliniczne nie potwierdzają jednak zdolności GKS do zapobiegania endotoksemii po zabiegu kardiologicznym [25,26]. Niekorzystnym skutkiem stosowania GKS u pacjentów po zabiegu kardiologicznym jest natomiast immunosupresja i w dalszym etapie zwiększone ryzyko infekcji [9].

W nowszych doniesieniach podkreśla się, że istotnie wyższe stężenia IL-10 w surowicy po zabiegu obserwuje się u pacjentów płci żeńskiej [14]. Trotter i wsp. [44] wykazali, że u niemowląt płci męskiej, u których stężenia IL-10 w surowicy po zabiegu z CPB były niższe od niemowląt płci żeńskiej częściej dochodziło do wystąpienia MODS w kolejnych dobach po zabiegu. Mimo że występowanie tego zjawiska potwierdzają inne prace, jego mechanizm pozostaje nieznan. Wyniki badań wykonanych u małych dzieci są zaskakujące ze względu na to, że w tej grupie wiekowej nie obserwuje się istotnych różnic stężeń hormonów płciowych. Także w grupie dorosłych pacjentów pod wpływem zabiegu kardiologicznego dochodzi do wzrostu stężenia progesteronu [48]. Po zabiegu z CPB u obu płci nie obserwuje się różnic w poziomie syntezy i uwalniania innych hormonów (hormon luteinizujący, aldosteron) [44]. Istotne znaczenie dla wyjaśnienia tego zjawiska wydają się mieć badania *in vitro*, w których wykazano, że podanie progesteronu do hodowli ludzkich limfocytów zwiększa ekspresję  $\beta_2$ -adrenoreceptora jedynie na komórkach pochodzących od dawców płci żeńskiej [43].  $\beta_2$ -adrenoreceptor po pobudzeniu wykazuje działanie przeciwzapalne m.in. przez stymulację syntezy i uwalniania IL-10 [43].

Zdolność wzrostu syntezy IL-10 przez komórki układu odpornościowego po zabiegu kardiologicznym jest jeszcze

zależna od innych czynników. Dla rozwoju reakcji zapalnej istotne znaczenie ma stan kliniczny pacjenta. U noworodków z siniczą wadą serca stwierdza się istotnie wyższe stężenia IL-10 po zabiegu kardiochirurgicznym w porównaniu do noworodków z wadą bez sinicy [21]. Jak wskazują badania Kawamury i wsp. [25] stężenie IL-10 w osoczu krwi obwodowej mierzone po zakończeniu zabiegu jest zależne także od czasu trwania zamknięcia aorty – niedokrwienia mięśnia sercowego i czasu trwania zabiegu. Inne prace wskazują na współzależność czasu trwania zatrzymania akcji serca i stężenia IL-10 mierzonego po zakończeniu CPB [5]. W pojedynczych doniesieniach podkreślana jest także zbieżność stężeń cytokin zapalnych mierzonych po zakończeniu CPB i czasu stosowania i dawek leków izotropowych, a także mechanicznej wentylacji w okresie pooperacyjnym [1,21].

Obecnie coraz częściej podkreśla się genetycznie uwarunkowaną osobniczą zmienność układu odpornościowego na uraz operacyjny. O wielkości syntezy cytokin decyduje zmienność regionu regulatorowego genów tych cząsteczek [39,50]. Maksymalne stężenia IL-10 w surowicy pacjentów po zabiegu kardiochirurgicznym mogą zależeć od polimorfizmu genów tej cytokiny [14,50]. Opisano zależność między czynnikami genetycznymi i nasiloną tendencją do występowania masywnych powikłań zapalnych po zabiegach chirurgicznych. Wykazano, że u nosicieli alleli warunkujących nasiloną syntezę IL-10 (genotyp GCC/GCC) pod wpływem urazu operacyjnego statystycznie rzadziej dochodzi do wystąpienia MODS, niż u nosicieli alleli warunkujących niewielką syntezę tej cytokiny (genotyp ACC/ATA) [39]. Jednym z czynników genetycznych

mających zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań zapalnych jest polimorfizm genów TNF- $\alpha$  i IL-10. Nosiciele alleli warunkujących dużą syntezę TNF- $\alpha$  i jednocześnie niewielką syntezę IL-10 pod wpływem bodźca, jakim jest zabieg operacyjny stanowią istotną większość wśród pacjentów po przeszczepie serca, u których występuje ostre odrzucanie przeszczepu alogenicznego [45].

Stale wzrastająca liczba prac dotyczących odpowiedzi zapalnej po zabiegu kardiochirurgicznym pozwala mieć nadzieję na poznanie patomechanizmów doprowadzających do powikłań zapalnych po tego rodzaju zabiegach. Dotychczasowe dane dotyczące kinetyki zmian stężeń IL-10 podczas i po zabiegu z CPB wskazują, że odpowiedź ustroju na uraz operacyjny jest zależna od bardzo wielu czynników. Specyfika zabiegu kardiochirurgicznego związana ze stosowaniem wielu procedur i leków sprawia, że spreycyzowanie sekwencji następowania poszczególnych faz, punktów krytycznych reakcji zapalnej wciąż jeszcze jest bardzo trudne. Poznanie roli poszczególnych mediatorów reakcji, takich jak np. IL-10 najprawdopodobniej pozwoli w przyszłości tak kierować odpowiedzią układu odpornościowego, aby unikać niebezpiecznych dla życia powikłań pooperacyjnych. Istnieje szansa, że po poznananiu patomechanizmów doprowadzających do zaburzeń w przywracaniu homeostazy po urazie operacyjnym będzie można opracować nowe strategie terapeutyczne mające na celu przywrócenie równowagi pomiędzy cytokinami pro- i przeciwzapalnymi. Strategie te mogą być oparte o stosowanie cytokin, przeciwciał przeciwko tym cytokinom, rozpuszczalnych receptorów tych cytokin, a także leków modulujących równowagę pomiędzy nimi.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Allen S., McBride W.T., Young I.S., MacGowan S.W., McMurray T.J., Prabhu S., Penugonda S.P., Armstrong M.A.: A clinical, renal and immunological assessment of surface modifying additive treated (SMART) cardiopulmonary bypass circuits. *Perfusion*, 2005; 20: 255–262
- [2] Asimakopulos G.: Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.*, 1999; 68: 1107–1115
- [3] Baue A.E., Durham R., Faist E.: Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF): are we winning the battle? *Shock*, 1998; 10: 79–89
- [4] Baykut D., Schulte-Herbruggen J., Krian A.: The value of procalcitonin as an infection marker in cardiac surgery. *Eur. J. Med. Res.*, 2000; 29: 530–536
- [5] Berdat P.A., Eichenberger E., Ebell J., Pfammatter J.P., Pavlovic M., Zobrist C., Gyax E., Nydegger U., Carrel T.: Elimination of proinflammatory cytokines in pediatric cardiac surgery: analysis of ultrafiltration method and filter type. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2004; 127: 1688–1696
- [6] Caputo M., Bays S., Rogers C.A., Pawade A., Parry A.J., Suleiman S., Angelini G.D.: Randomized comparison between normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass in pediatric open-heart surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 2005; 80: 982–988
- [7] Cassatella M.A., Meda L., Gasperini S., Calzetti F., Bonora S.: Interleukin 10 (IL-10) up-regulates IL-1 receptor antagonist production from lipopolysaccharide-stimulated human polymorphonuclear leukocytes by delaying mRNA degradation. *J. Exp. Med.*, 1994; 179: 1695–1699
- [8] Chen Z., Chen H., Rhee P., Koustova E., Ayuste E.C., Honma K., Nadel A., Alam H.B.: Induction of profound hypothermia modulates the immune/inflammatory response in a swine model of lethal hemorrhage. *Resuscitation*, 2005; 66: 209–216
- [9] Doughty L.A., Kaplan S.S., Carcillo J.A.: Inflammatory cytokine and nitric oxide responses in pediatric sepsis and organ failure. *Crit. Care Med.*, 1996; 24: 1137–1143
- [10] Edmunds L.H. Jr.: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.*, 1998; 66: S12–S16
- [11] Feindt P., Litmathe J., Boeken U., Gams E.: Anticoagulation during extracorporeal circulation under conditions of an ongoing systemic inflammatory response syndrome: effects of heparin. *Perfusion*, 2005; 20: 11–15
- [12] Franke A., Lante W., Fackeldey V., Becker H.P., Thode C., Kuhlmann W.D., Markewitz A.: Proinflammatory and antiinflammatory cytokines after cardiac operation: different cellular sources at different times. *Ann. Thorac. Surg.*, 2002; 74: 363–371
- [13] Friedman M., Selke F.W., Wang S.Y., Weintraub R.M., Johnson R.G.: Parameters of pulmonary injury after total or partial cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 1994; 90: II262–II268
- [14] Galley H.F., Lowe P.R., Carmichael R.L., Webster N.R.: Genotype and interleukin-10 responses after cardiopulmonary bypass. *Br. J. Anaesth.*, 2003; 91: 424–426
- [15] Giomarelli P., Scolletta S., Borrelli E., Biagioli B.: Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: role of interleukin (IL)-10. *Ann. Thorac. Surg.*, 2003; 76: 117–123
- [16] Hannan E.L., Racz M., Kavey R.E., Quaegebeur J.M., Williams R.: Pediatric cardiac surgery: the effect of hospital and surgeon volume on in-hospital mortality. *Pediatrics*, 1998; 101, 963–969
- [17] Harig F., Cesnjevar R., Mahmoud F.O., von der Emde J.: Perioperative factors influencing interleukin-10 release under cardiopulmonary bypass. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1999; 47: 361–368
- [18] Hasiak J., Wolski Z.: Ocena wpływu rodzaju znieczulenia na rozwój okołoperacyjnej odpowiedzi stresowej na podstawie interakcji między systemem immunologicznym i neuroendokrynym. *Anestezjologia Intensywna Terapia*, 2002; 34: 241–245
- [19] Honore P.M., Jacquet L.M., Beale R.J., Renauld J.C., Valadi D., Noirhomme P., Goenen M.: Effects of normothermia versus hypothermia on extravascular lung water and serum cytokines during cardiopulmonary bypass: a randomized, controlled trial. *Crit. Care Med.*, 2001; 29: 1903–1909

- [20] Horton S.B., Butt W.W., Mullaly R.J., Thuys C.A., O'Connor E.B., Byron K., Cochrane A.D., Brizard C.P., Karl T.R.: IL-6 and IL-8 levels after cardiopulmonary bypass are not affected by surface coating. *Ann. Thorac. Surg.*, 1999; 68: 1751–1755
- [21] Hovels-Gurich H.H., Schumacher K., Vazquez-Jimenez J.F., Qing M., Huffmeier U., Buding B., Messmer B.J., von Bernuth G., Seghaye M.C.: Cytokine balance in infants undergoing cardiac operation. *Ann. Thorac. Surg.*, 2002; 73: 601–609
- [22] Howard M., O'Garra A.: Biological properties of interleukin 10. *Immunol. Today*, 1992; 13: 198–200
- [23] Jorgensen P.F., Wang J.E., Solberg R., Thiemermann C., Foster S.J., Aasen A.O.: Procalcitonin does not influence the surface expression of inflammatory receptors on whole blood leukocytes. *Intensive Care Med.*, 2001; 27: 430–433
- [24] Karpel E.: Mediators ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej – znaczenie w praktyce klinicznej intensywnej terapii. *Anestezjologia Intensywna Terapii*, 2001; 33: 181–190
- [25] Kawamura T., Inada K., Nara N., Wakusawa R., Endo S.: Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery. *Crit. Care Med.*, 1999; 27: 545–548
- [26] Kawamura T., Wakusawa R., Inada K.: Interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonists increase during cardiac surgery. *Can. J. Anaesth.*, 1997; 44: 38–42
- [27] Krumholz W., Endrass J., Knecht J., Hempelmann G.: The effects of midazolam, droperidol, fentanyl, and alfentanil on phagocytosis and killing of bacteria by polymorphonuclear leukocytes *in vitro*. *Acta Anaesth. Scand.*, 1995; 39: 624–627
- [28] Levy J.H., Tanaka K.A.: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.*, 2003; 75: S715–S720
- [29] Loebe M., Locziewski S., Brunkhorst F.M. i Loebe M., Locziewski S., Brunkhorst F.M., Härke C., Hetzer R.: Procalcitonin in patients undergoing cardiopulmonary bypass in open heart surgery—first results of the procalcitonin in Heart Surgery Study (Prohearts). *Intensive Care Med.*, 2000; 26(Suppl. 2): 193–197
- [30] Lyons A., Kelly J.L., Rodrick M.L., Mannick J.A., Lederer J.A.: Major injury induces increased production of interleukin-10 by cells of the immune system with a negative impact on resistance to infection. *Ann. Surg.*, 1997; 226: 450–458
- [31] Menasche P.: The inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its impact on postoperative myocardial function. *Curr. Opin. Cardiol.*, 1995; 10: 597–604
- [32] Miller B.E., Levy J.H.: The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *J. Cardiovasc. Vasc.*, 1997; 11: 355–366
- [33] Morariu A.M., Loeff B.G., Aarts L.P., Rietman G.W., Rakhorst G., van Oeveren W., Epema A.H.: Dexamethasone: benefit and prejudice for patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting: a study on myocardial, pulmonary, renal, intestinal, and hepatic injury. *Chest*, 2005; 128: 2677–2687
- [34] Muckart D.J., Bhagwanjee S.: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit. Care Med.*, 1997; 25: 1789–1795
- [35] Olsson C., Siegbahn A., Henze A., Nilsson B., Venge P., Joachimsson P.O., Thelin S.: Heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits reduce circulating complement factors and interleukin-6 in paediatric heart surgery. *Scand. Cardiovasc. J.*, 2000; 34: 33–40
- [36] Paśnik J., Baj Z., Moll J.A., Moll J., Moll M., Pokoca L., Sysa A., Zeman K.: Effects of cardiopulmonary bypass on the expression of adhesive molecules in children undergoing cardiac surgery due to congenital heart disorders. *Kardiol. Pol.*, 2004; 60: 123–127
- [37] Prondzinsky R., Knupfer A., Loppnow H., Redling F., Lechmann D.W., Stabenow I., Witthaut R., Unverzagt S., Radke J., Zerkowski H.R., Werdan K.: Surgical trauma affects the proinflammatory status after cardiac surgery to a higher degree than cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2005; 129: 760–766
- [38] Redl H., Whiting N.L., Elias J.A.: Effect of methylprednisolone, prednisolone, and dexamethasone on granulocyte functions and complement activation. *Prog. Clin. Biol. Res.*, 1987; 236: 261–272
- [39] Reid C.L., Perrey C., Pravica V., Hutchinson I.V., Campbell I.T.: Genetic variation in proinflammatory and anti-inflammatory cytokine production in multiple organ dysfunction syndrome. *Crit. Care Med.*, 2002; 30: 2216–2221
- [40] Sander M., von Heymann C., Neumann T., Braun J.P., Kastrup M., Beholz S., Konertz W., Spies C.D.: Increased interleukin-10 and cortisol in long-term alcoholics after cardiopulmonary bypass: a hint to the increased postoperative infection rate? *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2005; 29: 1677–1684
- [41] Tarnok A., Bocsi J., Rossler H., Schlykow V., Schneider P., Hamsch J.: Low degree of activation of circulating neutrophils determined by flow cytometry during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Cytometry*, 2001; 46: 41–49
- [42] Tarnok A., Hamsch J., Emmrich F., Sack V., van Son J., Bellinghausen W., Borte M., Schneider P.: Complement activation, cytokines, and adhesion molecules in children undergoing cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Pediatr. Cardiol.*, 1999; 20: 113–125
- [43] Tighe D., Moss R., Bennett D.: Cell surface adrenergic receptor stimulation modifies the endothelial response to SIRS. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*. *New Horiz.*, 1996; 4: 426–442
- [44] Trotter A., Muck K., Grill H.J., Schirmer U., Hannekum A., Lang D.: Gender-related plasma levels of progesterone, interleukin-8 and interleukin-10 during and after cardiopulmonary bypass in infants and children. *Crit. Care*, 2000; 6: 342–348
- [45] Turner D., Grant S.C., Yonan N., Sheldon S., Dyer P.A., Sinnott P.J., Hutchinson I.V.: Cytokine gene polymorphism and heart transplant rejection. *Transplantation*, 1997; 64: 776–779
- [46] Vazquez-Jimenez J.F., Qing M., Hermanns B., Klosterhalfen B., Woltje M., Chakupurakal R., Schumacher K., Messmer B.J., von Bernuth G., Seghaye M.C.: Moderate hypothermia during cardiopulmonary bypass reduced myocardial cell damage and myocardial cell death related to cardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001; 38: 1216–1223
- [47] Yang Z., Zingarelli B., Szabo C.: Crucial role of endogenous interleukin-10 production in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation*, 2000; 101: 1019–1026
- [48] Yokota H., Kawashima Y., Hashimoto S., Manabe H., Onishi T., Aono T., Matsumoto K.: Plasma cortisol, luteinizing hormone (LH), and prolactin secretory responses to cardiopulmonary bypass. *J. Surg. Res.*, 1977; 23: 196–200
- [49] Zahler S., Massoudy P., Hartl H., Hahnel C., Meisner H., Becker B.F.: Acute cardiac inflammatory responses to postischemic reperfusion during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc. Res.*, 1999; 41: 722–730
- [50] Zimmermann A.K., Simon P., Seeburger J., Hoffmann J., Ziemer G., Aebert H., Wendel H.P.: Cytokine gene expression in monocytes of patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery evaluated by real-time PCR. *J. Cell Mol. Med.*, 2003; 7: 146–156