

Received: 2004.08.18
Accepted: 2004.12.15
Published: 2004.12.30

Udział prokalcytoniny w reakcji zapalnej po zabiegu kardiochirurgicznym*

Participation of procalcitonin in inflammatory response after cardiovascular surgery

Jarosław Paśnik

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

Streszczenie

Zabieg kardiochirurgiczny może prowadzić do powikłań w postaci zespołu uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS). Istnieje pilna potrzeba określenia wskaźników diagnostycznych, które jednoznacznie potwierdziłyby lub wykluczyły ryzyko rozwinięcia się uogólnionej reakcji zapalnej. Nowsze prace wskazują, że dobrym kandydatem na wczesny wskaźnik ryzyka wystąpienia SIRS i innych zaburzeń po zabiegu kardiochirurgicznym wydaje się prokalcytonina (PCT). W pracy omówiony został stan wiedzy na temat PCT i możliwego udziału tego peptydu w reakcji zapalnej po zabiegu kardiochirurgicznym.

Słowa kluczowe:

prokalcytonina • zespół uogólnionej reakcji zapalnej • zabieg kardiochirurgiczny

Summary

Cardiovascular surgery is associated with systemic inflammatory response syndrome (SIRS), and these patients are recognized to be at increased risk for delayed infectious complications. There is a need for effective and accurate biological and biochemical tests to support, or exclude, the diagnosis of infection. Inflammatory response involves the release of a wide array of mediators, which has led to the suggestion that some of these mediators could be used as markers of infection or sepsis severity. Recently, plasma procalcitonin (PCT) concentration has been proposed as an indicator of the presence of infection. The aim of this work is to review state-of-the-art knowledge about PCT and the role of this peptide as a regulator of immune response after cardiovascular surgery.

Key words:

procalcitonin • systemic inflammatory response syndrome • cardiac surgery

Full-text PDF:

http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_58/6761.pdf

Word count:

3546

Tables:

–

Figures:

1

References:

60

* Praca częściowo finansowana z grantu KBN nr 2 PO5E 081 27 i grantu UM nr 502-15-277.



Adres autora: lek. med. Jarosław Paśnik, Klinika Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Wieków Rozwojowych, Instytutu Pediatrii, Uniwersytet Medyczny, Al. Piłsudskiego 71, 90-329 Łódź, e-mail: elute@poczta.onet.pl

Wykaz skrótów: **ACCP/SCCM** – Amerykańskie Towarzystwo Pneumonologiczne i Towarzystwo Medycyny Stanów Nagłych (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine); **ACTH** – hormon adrenokortykotropowy (adrenocorticotropin); **CPB** – krążenie pozaustrojowe (cardiopulmonary bypass); **IL** – interleukina (interleukin); **LPS** – lipopolisacharyd (lipopolisaccharide); **MODS** – zespół niewydolności wielonarządowej (multiple organ dysfunction syndrome); **NK** – naturalne komórki cytotoksyczne (natural killer); **PCR** – reakcja łańcuchowa polimerazy (polymerase chain reaction); **PCT** – prokalcytonina (procalcitonin); **RNA** – kwas rybonukleinowy (ribonucleic acid); **SIRS** – zespół uogólnionej reakcji zapalnej (systemic inflammatory response syndrome); **TNF- α** – czynnik martwicy nowotworów- α (tumor necrosis factor- α)

WPROWADZENIE

Powikłania zapalne stanowią najczęstszą – oprócz niewydolności krążenia – przyczynę zgonu u pacjentów po zabiegach kardiochirurgicznych [6,28]. Wysoka śmiertelność w przebiegu ciężkich postaci zakażeń sprawia, że trwają intensywne prace nad wyjaśnieniem ich patomechanizmów. Dane epidemiologiczne wskazują, że najczęstszym powikłaniem zapalnym u pacjentów po zabiegu kardiochirurgicznym jest zespół uogólnionej reakcji zapalnej (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) [6]. Według definicji opracowanej przez Amerykańskie Towarzystwo Pneumonologiczne i Towarzystwo Medycyny Stanów Nagłych (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine – ACCP/SCCM) proces zapalny określany jako SIRS obejmuje cztery grupy współistniejących zaburzeń: zmiany temperatury ciała, zaburzenia rytmu serca, hiperwentylacja i nieprawidłowości stwierdzane w badaniach laboratoryjnych [11]. Kryteria kwalifikujące do rozpoznania SIRS u dzieci rozpatrywane są indywidualnie ze względu na odrębności organizmu dziecka dodatkowo obciążonego wadą serca [11,27].

SIRS po usunięciu bodźca inicjującego, jakim jest uraz operacyjny, czy też procedury, takie jak krążenie pozaustrojowe (cardiopulmonary bypass – CPB) i hipotermia podlega samoograniczeniu [27,29]. W części przypadków może on jednak powodować powstawanie nieodwracalnych uszkodzeń wielonarządowych w postaci zespołu niewydolności wielonarządowej (multiple organ dysfunction syndrome – MODS) [6]. Zgodnie z definicją MODS jest zespołem zaburzeń czynności narządów u pacjenta ciężko chorego, które wymagają postępowania terapeutycznego [11]. Przejście z SIRS do MODS świadczy o narastającym uszkodzeniu komórkowym [50,58]. Zespół MODS jest często nieodwracalny, wymaga intensywnej opieki medycznej i odpowiednio wyższych nakładów finansowych na leczenie.

PATOMECHANIZMY SIRS

Rozwój powikłań zapalnych po zabiegu kardiochirurgicznym jest związany z procedurami stosowanymi w trakcie zabiegu. Kontakt krwi z нефizjologiczną powierzchnią aparatu do CPB, niedokrwienia tkanek i uszkodzenie reperfuzyjne stanowią przyczynę wystąpienia reakcji zapalnej. Istotne znaczenie zarówno dla rozwoju reakcji zapalnej, jak i dla jej rozległości ma hipotermia stosowana

podczas zabiegu, środki anestezyjologiczne, płyny wypełniające układ oksygenatora [38,49,58].

W patomechanizmie SIRS udokumentowany jest udział licznych komórek i mediatorów odpowiedzi immunologicznej aktywowanej m.in. pod wpływem zabiegu kardiochirurgicznego. Szczególną rolę przypisuje się neutrofilom, komórkom śródbłonna naczyniowego, kininom, cytokinom, wolnym rodnikom tlenowym [6,56].

O przebiegu powikłań zapalnych po zabiegu kardiochirurgicznym decyduje stan układu odpornościowego pacjenta przed operacją. Nieliczne jak dotąd doniesienia wskazują na zaburzenia funkcji układu odpornościowego np. u dzieci z niektórymi wrodzonymi wadami serca [33].

Odpowiedź immunologiczna ustroju ulega osłabieniu pod wpływem stresu. Silny bodziec stresowy, jakim jest zabieg kardiochirurgiczny prowadzi do zmian proporcji poszczególnych subpopulacji limfocytów, obniżenia działania cytotoksycznego komórek NK i obniżenia wytwarzania przeciwciał – działają supresyjnie na komórkową i humoralną odpowiedź immunologiczną [38,56]. U dzieci po zabiegu kardiochirurgicznym stwierdza się zwiększoną zapadalność na infekcje wirusowe, zwłaszcza wirusem RS (respiratory syncytial), bakteryjne (*Haemophilus influenzae*) i grzybicze (*Candida albicans*) [26]. Za wymienione immunosupresyjne czynniki stresu mogą być odpowiedzialne endogenne peptydy opioidowe, takie jak: β -endorfina i met-enkefalina [44]. Czynnikiem traumatyzującym, jakim jest zabieg operacyjny wybitnie zwiększa wydzielanie tych peptydów do krążenia obwodowego [53,55]. Zarówno czynniki mechaniczne działające na receptory nocycetywne, jak i kininy działając poprzez drogi dośrodkowe i korę mózgową pobudzają podwzgórze do wytwarzania hormonów odpowiedzialnych za uwalnianie hormonów tropowych przysadki. W wyniku stymulacji bodźcem zapalnym uruchomiona zostaje oś podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy. Prowadzi to do znacznego wzrostu wytwarzania i uwalniania hormonów, takich jak ACTH, glukokortykoidy, steroidy płciowe, a także peptydy opioidowe. Uczynniona zostaje wewnętrzwydzielnicza czynność rdzenia nadnerczy i zwiększa się oddziaływanie noradrenergiczne na obwodowe narządy limfatyczne [53,55]. Stężenie β -endorfiny i met-enkefaliny w osoczu krwi obwodowej (odpowiednio 10^{-11} – 10^{-12} M/l i 10^{-10} – 10^{-11} M/l) szybko zwiększa się pod wpływem stresu operacyjnego [44].

W patogenezie zmian narządowych w przebiegu pooperacyjnego SIRS rozpatrywana jest także rola zaburzeń równowagi proteolitycznej pomiędzy enzymami proteolitycznymi a ich inhibitorami. Procesom destrukcyjnym w tkankach sprzyjają uwalniane z ziarnistości pierwotnych i wtórnych neutrofila w procesie degranulacji enzymy proteolityczne, takie jak elastaza, katepsyna G i kwaśne hydrolazy. W przypadku niedostatecznej ilości inhibitorów enzymy te mogą uszkadzać nabłonek rzęskowy dróg oddechowych, hamować ruch rzęsek, stymulować wytwarzanie śluzu i rozkładać surfaktant płucny [24,54]. Dotychczasowe, nieliczne doniesienia potwierdzają wzrost aktywności niektórych enzymów proteolitycznych w osoczu krwi obwodowej pacjentów po zabiegu kardiochirurgicznym [24,30]. Wykazano znaczny wzrost stężenia neopteryny i elastazy neutrofilowej w osoczu krwi krążącej u dzieci [27]. W badaniach *in vitro* wykazano, że elastaza uwalniana przez pobudzone podczas zabiegu kardiochirurgicznego neutrofile bierze udział w uszkodzeniach komórek śródbłonna. Odpowiedzialna jest za trawienie śródbłonkowych białek powierzchniowych, błony podstawnej co w konsekwencji prowadzi do wzrostu przepuszczalności śródbłonna i migracji tkankowej [20].

Wysuwane hipotezy wskazują ponadto, że przyczyną uszkodzenia naczyń i narządów, mogą być uwalniane przez pobudzone elementy komórkowe cytokiny i chemokiny. U dzieci poddanych operacji kardiochirurgicznej obserwowano wzrost uwalnianego TNF- α , rozpuszczalnych receptorów TNF- α i receptorów IL-2 [38]. W innych badaniach Saatvedt i wsp. [47] wykazali wzrost stężenia IL-6, rozpuszczalnych receptorów IL-2 i zmniejszenie stężenia IL-2 u dzieci 48 godzin po zabiegu kardiochirurgicznym. Fingerle-Rowson i wsp. [19] stwierdzili, że czynnikiem sprzyjającym uszkodzeniu wielonarządowemu jest obecność dużej ilości rozpuszczalnych molekuł adhezyjnych: E-, P- i L-selektyn. Obecność w osoczu dużych ilości złączonych molekuł adhezyjnych jest miarą pobudzenia komórek endotelialnych i granulocytów obojętnochłonnych. Czynniki te obecne na powierzchni komórek śródbłonna zwiększają adhezję granulocytów do śródbłonna naczyniowego, pobudzają migrację granulocytów do tkanek i zwiększają ryzyko ich uszkodzenia. Zastosowanie przeciwciał blokujących cząstki adhezyjne zmniejsza stężenie uwalnianych cytokin prozapalnych: IL-6 i TNF- α i zwiększa uwalnianie IL-10 [22]. W wyniku terapii z zastosowaniem przeciwciał blokujących, obserwowano zmniejszenie objawów klinicznych SIRS u dzieci po zabiegu kardiochirurgicznym.

W rozwoju powikłań zapalnych po zabiegu kardiochirurgicznym postulowany jest także udział endotoksyn bakteryjnych [6,29]. Jednym z mediatorów uczestniczącym w reakcji zapalnej wywołanej obecnością endotoksyn jest prokalcytonina (procalcitonin – PCT).

PCT – CHARAKTERYSTYKA I ŹRÓDŁA UWALNIANIA W REAKCJI ZAPALNEJ

PCT jest polipeptydem zbudowanym z 116 aminokwasów o masie cząsteczkowej 13 kDa [52]. PCT w warunkach fizjologicznych syntetyzowana jest przez komórki C gruczołu tarczycy. Tam także, z udziałem endopeptydazy, poddawana jest swoistym reakcjom proteolitycznym, w wyniku których do krwi są uwalniane 3 mniejsze peptydy: amino-

końcowy peptyd – prokalcytonina, kalcytonina oraz karboksykony peptyd – katakalcytonina [52]. PCT jest stabilną cząsteczką, jej czas połowicznego rozpadu *in vivo* wynosi około 19 godzin [40]. Sekwencja aminokwasów budujących PCT jest wysoce konserwatywna, co może potwierdzać istotne znaczenie tego peptydu w ustroju [59]. W warunkach fizjologicznych w krwi obwodowej występują śladowe ilości PCT [21]. Przyczyną szybkiego wzrostu stężenia tego peptydu jest reakcja zapalna. W pierwszych doniesieniach dotyczących PCT wykazano wzrost stężenia PCT w surowicy u dzieci hospitalizowanych z podejrzeniem infekcji [4]. W badanej grupie pacjentów nie obserwowano jednoczesnego wzrostu stężenia kalcytoniny, co zdaniem autorów wykluczało endokrynologiczne tło choroby. Zależność pomiędzy wzrostem kalcytoniny i jej prekursorów w surowicy a rozwojem uogólnionego zakażenia wykazano także u żołnierzy, uczestniczących w wojnie w Zatoce Perskiej, u których stwierdzono zapalenie płuc wywołane ekspozycją na gazy toksyczne [41]. Kolejne doniesienia jednoznacznie wskazywały na wartość PCT jako wskaźnika uogólnionego zakażenia bakteryjnego [7,17].

Wiele sporów budzi określenie miejsca syntezy i mechanizmu uwalniania PCT do surowicy w czasie reakcji zapalnej. Zaskakujące okazały się wyniki badań Assicota i wsp. [4], w których podwyższone stężenie PCT stwierdzono u pacjenta z ciężkimi oparzeniami, po wcześniejszej tyroidektomii. Izolowany wzrost PCT, bez jednoczesnego wzrostu kalcytoniny, sugerował, że synteza PCT może odbywać się nie tylko w komórkach C gruczołu tarczycy. Zdaniem części badaczy PCT uwalniana w czasie reakcji zapalnej może pochodzić z komórek, które nie są zdolne do przekształcenia jej w dojrzałą kalcytoninę [31]. Dotychczasowe wyniki badań wskazują, że prawdopodobnym źródłem uwalniania PCT w reakcji zapalnej mogą być komórki neuroendokrynne jelit i pneumocyty [43,46]. W badaniach z użyciem techniki PCR (polymerase chain reaction) potwierdzono obecność PCT i matrycowego RNA dla PCT w wielu tkankach organizmu, m.in.: w wątrobie, płucach, jądrach, gruczole krokowym, nerkach i jelitach [46]. Przypuszczalnym miejscem syntezy PCT podczas reakcji zapalnej mogą być także makrofagi i monocyty wątroby [46]. Wzrost stężenia PCT obserwuje się u pacjentów w pierwszej dobie po przeszczepie wątroby, co może świadczyć, że niedokrwienne uszkodzenie wątroby *per se* indukuje uwalnianie tego peptydu [45,46]. Grupa Oberhofera [43] wykazała obecność PCT i katakalcytoniny w komórkach układu odpornościowego. Wykorzystując swoiste przeciwciała monoklonalne potwierdzono obecność obu peptydów w ludzkich monocytach, granulocytach, limfocytach B i T. W badaniach z użyciem metody cytometrii przepływowej wykazano ekspresję matrycowego RNA dla PCT w monocytach stymulowanych przez LPS [48]. Możliwość syntezy i uwalniania PCT przez komórki krwi obwodowej, po stymulacji przez LPS, nie potwierdzono jednak w badaniach Monnereta i wsp. [39]. Miejscem syntezy PCT w trakcie reakcji zapalnej nie są także komórki śródbłonna [46].

ZNACZENIE KLINICZNE PCT

Istnieje coraz więcej danych podkreślających przydatność diagnostyczną PCT. W surowicy osób zdrowych stężenie PCT pozostaje bardzo małe. W zależności od źródła oraz



stosowanej metody diagnostycznej górna granica wartości prawidłowej nie przekracza 0,1–0,7 ng/ml [23,40]. Badania wykonywane u zdrowych ochotników wykazały, że podanie w iniekcji endotoksyny zwiększa stężenie we krwi badanego peptydu 1700-krotnie [17]. Podwyższone stężenie PCT obserwuje się zwykle już po 4–6 godzinach od zadziałania bodźca stymulującego. Duże stężenie tego peptydu w surowicy chorych utrzymuje się następnie przez co najmniej 24 godziny [27,40]. Zarówno duże początkowe stężenie, jak i czas utrzymywania się podwyższonych wartości PCT w surowicy powyżej 48 godzin, uznawane są za zły czynnik prognostyczny [16, 27]. Gwałtowne obniżanie stężenia tego peptydu w surowicy pod wpływem zastosowanego leczenia jest natomiast wczesnym potwierdzeniem jego skuteczności [2]. PCT jest powszechnie uznawanym wskaźnikiem różnicującym zakażenia bakteryjne od zakażeń wirusowych. Duży wzrost, do 1000 ng/ml PCT, obserwuje się u pacjentów z posocznica [21,40]. Wysokie stężenie PCT w pierwszych godzinach rozwijającego się wstrząsu przemawia za etiologią bakteryjną [21]. W zakażeniach wirusowych stężenie PCT pozostaje zazwyczaj prawidłowe [21]. Wykazano, że PCT lepiej odzwierciedla aktywność zakażenia, niż inne parametry reakcji zapalnej, takie jak np. białko C-reaktywne, IL-2, IL-6 i IL-8 [29,45]. W przeciwieństwie do tych wskaźników stężenie PCT wzrasta już w początkowej fazie zakażenia i szybciej powraca do wartości prawidłowych po wdrożeniu odpowiedniego leczenia. Zmiany stężeń PCT są czynnikiem różnicującym np. ostrą niewydolność oddechową, o podłożu infekcyjnym i obrzęk płuc pochodzenia kardiogenne, toksyczne i bakteryjne zapalenie trzustki, a także przewlekłe procesy zapalne i ostre uogólnione zakażenia bakteryjne [45]. Podwyższone stężenie PCT – powyżej 2 ng/ml obserwuje się m.in. u pacjentów z bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, z niewydolnością rdzenia nadnerczy, z chorobą Kawasaki, w ciężkiej postaci tocznia układowego, w anemii autoimmunohemolitycznej, a także w pierwszej dobie życia noworodka [15,29,45].

UWALNIANIE PCT PO ZABIEGU KARDIOCHIRURGICZNYM – WARTOŚĆ ROKOWNICZA

Dotychczasowe wyniki badań sugerują, że wzrost stężenia PCT w osoczu krwi obwodowej pacjentów po zabiegu kardiochirurgicznym może być czynnikiem wskazującym na rozwijający się SIRS [27,50]. Badania grupy Auoufięgo [4] i Baykuta [7] wykonywane w dużych grupach pacjentów wykazują, że wzrost stężenia prohormonu obserwowany jest także u pacjentów, u których nie stwierdza się obecności bakteryjnego czynnika etiologicznego. W innych badaniach kohortowych 776 pacjentów podzielono na grupę pacjentów z objawami SIRS, u których wykazano obecność bakterii w posiewie krwi i grupę pacjentów z SIRS bez infekcji [18]. W obu grupach wykazano wzrost stężenia PCT. Odmiennie są doniesienia grupy Boekena [9], która nie wykazała wzrostu stężenia PCT u chorych po zabiegu kardiochirurgicznym. Badania te były jednak prowadzone w niezbyt licznych grupach pacjentów a kwalifikacja pacjentów nie była prowadzona w oparciu o kryteria ACCP/SCCM.

W większości prac wykazano wzrost stężenia PCT w pierwszej dobie po zakończeniu zabiegu kardiochirurgicznego. W ciągu kolejnych 24–48 godzin od zabiegu stężenie ba-

danego peptydu powraca do wartości progowych [35,36]. Zaburzenia kinetyki stężeń PCT w surowicy chorych po zabiegu kardiochirurgicznym świadczą o rozwijających się powikłaniach zapalnych. Wartość prognostyczna PCT dla rozwoju powikłań infekcyjnych po zabiegu kardiochirurgicznym związana jest z oceną maksymalnego stężenia PCT, czasu osiągnięcia i utrzymywania się maksymalnego wzrostu stężenia tego prohormonu w krwi obwodowej. W badaniach Beghettięgo i wsp. [8] obserwowano wzrost stężenia PCT w grupie 25 dzieci w pierwszej dobie po zakończeniu CPB. U większości dzieci stężenie tego prohormonu w kolejnych dobach ulegało gwałtownemu obniżeniu. U czworo dzieci, u których obserwowano wysokie stężenia PCT w kolejnych dwóch dobach po zabiegu, wystąpiły objawy posocznicy. Złe rokowniczo są także bardzo wysokie maksymalne stężenia PCT. U części pacjentów, u których stężenia PCT wynoszą powyżej 2 ng/ml obserwuje się bardziej nasilone objawy SIRS [2,36]. W badaniach Adamik i wsp. [1] wykazano korelację pomiędzy ilością i natężeniem powikłań a poziomem PCT w pierwszych godzinach po zabiegu kardiochirurgicznym. W innej pracy porównywano maksymalne stężenia PCT u chorych z objawami SIRS bez innych powikłań narządowych i u chorych z SIRS przebiegającym z wczesnymi objawami MODS [48]. Wartości PCT obserwowane w grupie chorych z MODS były znamienne wyższe, w porównaniu do grupy z SIRS i korelowały z aktywnością IL-6 w surowicy tych pacjentów. Czworo pacjentów z objawami MODS, u których wykazano bardzo wysokie stężenia PCT w surowicy zmarło w następstwie posocznicy. Znaczenie prognostyczne ma także ponowny wzrost stężenia PCT w surowicy krwi obwodowej pacjentów w kolejnych dobach po zabiegu. W badaniach Baykuta i wsp. [7] prowadzonych w grupie 400 pacjentów wykazano istotny i krótkotrwały wzrost poziomu PCT w pierwszej dobie po zabiegu u wszystkich pacjentów. U 27 pacjentów pomiędzy czwartą i szóstą dobą zanotowano powtórny wzrost PCT, któremu nie towarzyszyły zmiany aktywności innych wskaźników ostrej fazy. W ciągu kolejnych dni u tych pacjentów rozwijały się objawy infekcji bakteryjnej, potwierdzonej później badaniami mikrobiologicznymi. Zdaniem autorów tych badań ponowny wzrost PCT w surowicy krwi obwodowej chorych po zabiegu z CPB jest sygnałem diagnostycznym rozwijającego się MODS. Hipotezę tę wydają się potwierdzać badania dotyczące uszkodzeń tkanki płucnej po zabiegu kardiochirurgicznym z CPB. Uszkodzenie tkanki płucnej jest nierzadkim powikłaniem po tym zabiegu i często stanowiącym zagrożenie dla życia pacjenta. Stopień nasilenia zmian zależy od rodzaju zabiegu, od zastosowanego CPB i od wieku pacjenta [20]. Objawy uszkodzenia szczególnie nasilone są u niemowląt i małych dzieci, u których niekiedy doprowadzają do śmierci z powodu ostrej niewydolności oddechowej [27,29]. Jak potwierdzają wyniki badań Hensel i wsp. [27] PCT może być wczesnym wskaźnikiem uszkodzenia tkanki płucnej. W surowicy dorosłych chorych, poddanych zabiegowi kardiochirurgicznemu z użyciem CPB wykazano wzrost stężenia PCT. Stężenie prohormonu było znamienne wyższe u chorych, u których w przebiegu pooperacyjnym wystąpiły objawy uszkodzenia płuc. Analogicznej korelacji z uszkodzeniem płuc nie wykazywały inne badane czynniki: IL-6, sL-selektyna, elastaza neutrofilowa, neopteryna i białko C-reaktywne. Zdaniem autorów, za nasilenie zmian w płucach po zabiegu z CPB odpowiedzialne jest czasowe ich niedokrwienie, związane z zastąpieniem ich funkcji przez oksygenator.

Wzrost stężenia PCT w surowicy osób po zabiegu kardiochirurgicznym obserwuje się także przy uszkodzeniu wątroby. Upośledzenie funkcji wątroby polega na zaburzeniu syntezy białek ostrej fazy i zdolności detoksykacji przez komórki Kupffera. U osób po zabiegu z CPB obserwuje się istotny wzrost aktywności PCT w surowicy krwi pobieranej z żyły wątrobowej [36]. Stężenia PCT korelują z klinicznymi i laboratoryjnymi wskaźnikami uszkodzenia komórki wątrobowej. Wyższe wartości stężeń PCT w surowicy krwi pochodzącej z żyły wątrobowej, w porównaniu do krwi pobieranej z innych naczyń, wskazują na wątrobę, jako potencjalne miejsce syntezy tego peptydu.

Kontrowersyjne są wyniki badań dotyczących uwalniania PCT do surowicy chorych pod wpływem niedokrwienia czy uszkodzenia mięśnia sercowego. Dużą aktywność tego peptydu w surowicy chorych, u których rozpoznano wstrząs kardiogeny opisał Brunkhorst i wsp. [12]. W badaniach Burattiego i wsp. [13] nie obserwowano wzrostu stężenia PCT u chorych z niepowikłanym zawałem mięśnia sercowego. Wysokie stężenia PCT w surowicy opisano natomiast w grupie chorych, u których podczas zabiegu kardiochirurgicznego wystąpił zawał mięśnia sercowego [35]. Zwiększonej aktywności PCT w pierwszej dobie po zabiegu u tych chorych towarzyszył wzrost stężenia troponiny I.

Poziom stężenia PCT w pierwszej dobie po zabiegu kardiochirurgicznym zależy od procedur zastosowanych w czasie jego trwania i od środków farmakologicznych. Badania Aouifego i wsp. [2,3] wykazały, że stężenie tego peptydu we krwi obwodowej zwiększa się u pacjentów po zabiegach zarówno z, jak i bez użycia CPB. O poziomie PCT uwalnianej do krwiobiegu po zabiegu decyduje m.in. czas jego trwania i czas zamknięcia (cross-clamping) aorty [2,12,32]. Im dłuższy czas niedokrwienia, tym większe jest stężenie PCT w pierwszej dobie po zabiegu i większe ryzyko wystąpienia uszkodzeń wielonarządowych. Maksymalne stężenie PCT po zabiegu zależy także od rozległości zabiegu. Hammer i wsp. [25] wykazały znamienne niższe wartości stężeń prohormonu u dzieci z wrodzoną wadą serca, u których korekcja wady ograniczona była do przedsionków. Zastosowanie mniej inwazyjnych metod zabiegu kardiochirurgicznego zmniejsza objawy układowej reakcji zapalnej, czego wyrazem jest niższa, w porównaniu do grupy pacjentów po klasycznym zabiegu z CPB, wartość PCT w surowicy w pierwszej dobie po zabiegu [34].

Istotny wpływ na poziom PCT w surowicy po zabiegu kardiochirurgicznym wywierają także niektóre leki. Obserwowano korelację pomiędzy stężeniem oznaczonego prohormonu a stosowaniem po zabiegu u pacjentów środków inotropowych [36]. W grupie osób, u których po zabiegu podawane są antybiotyki nie obserwuje się wzrostu stężenia PCT [7]. Bez znaczenia dla zmian stężeń PCT po zabiegu z CPB pozostaje natomiast podawanie aprotyny [14].

PCT PO ZABIEGU KARDIOCHIRURGICZNYM – MECHANIZM UWALNIANIA I MOŻLIWY UDZIAŁ W REAKCJI ZAPALNEJ

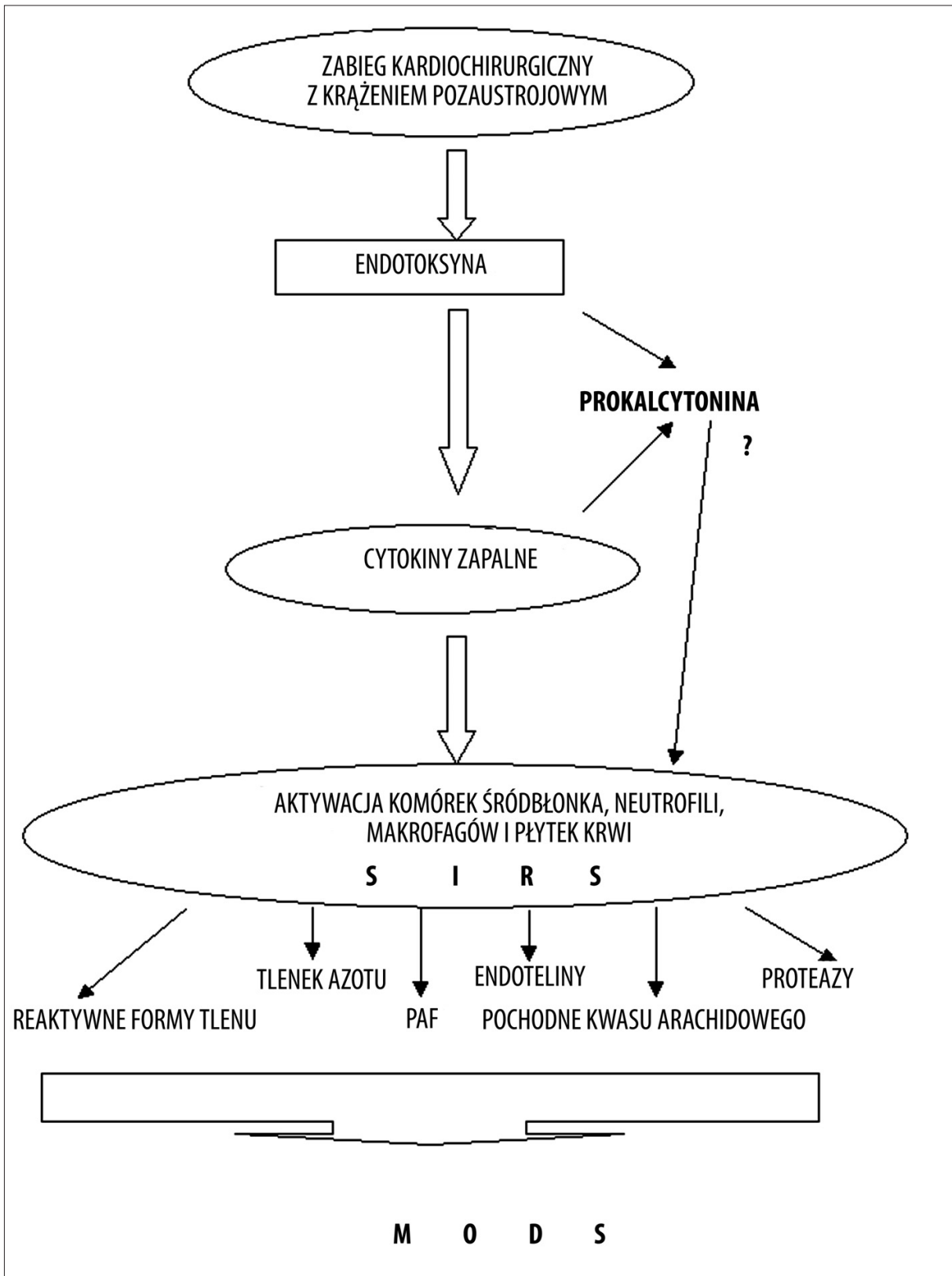
W mechanizmie uwalniania PCT po zabiegu kardiochirurgicznym rozważana jest koncepcja stymulacji wydzielania

tego peptydu przez endotoksyny bakterii pochodzących z przewodu pokarmowego (ryc. 1). W surowicy dorosłych pacjentów po zabiegu kardiochirurgicznym z użyciem CPB potwierdzono bowiem obecność endotoksyn czyli lipopolisacharydów związanych ze ścianą bakterii Gram-ujemnych [5,10]. Uwalnianie endotoksyn do krwiobiegu w trakcie zabiegu jest związane z upośledzeniem przepływu trzewnego. Zaburzenia perfuzji prowadzą do skurczu naczyń kręzki jelitowej [57]. Jest to powodem uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego i przemieszczenia bakterii i ich toksyn ze światła jelit do krwiobiegu [10,20]. Pojawienie się endotoksyn w krwi obwodowej w trakcie zabiegu z CPB inicjuje proces zapalny, który z udziałem kolejnych mediatorów prowadzi do rozwoju SIRS [27,29]. O słuszności tej hipotezy może świadczyć porównanie wyników hiperprokalcytoninemia u pacjentów po różnych zabiegach chirurgicznych. Aktywność PCT po zabiegach operacyjnych niepowikłanych infekcją rzadko wzrasta znacząco. W niektórych rozległych zabiegach poziom ten osiąga wartości 2–4 ng/ml [37]. Natomiast, w przypadku zabiegów w obrębie przewodu pokarmowego nierzadko notuje się hiperprokalcytonemię wynoszącą ponad 120 ng/ml [4,7]. W badaniach Loebe'a i wsp. [36] przeprowadzonych na grupie 691 pacjentów, poddanych zabiegowi kardiochirurgicznemu, u wszystkich zanotowano wzrost PCT w pierwszej dobie po zabiegu. U 45% pacjentów wzrost ten wyniósł powyżej 1,0 ng/ml. W tej grupie przebadanych nie obserwowano powikłań infekcyjnych. Według autorów wzrost PCT po zabiegu wynikał z przemieszczenia bakterii i endotoksyn ze światła jelit do krwiobiegu. Hipotezę tę wydają się potwierdzać obserwacje Silomona i wsp. [51]. Wykazali oni istotnie wyższe wartości stężeń PCT w żyłach wrotnej w porównaniu do żył obwodowych dorosłych pacjentów po zabiegu kardiochirurgicznym.

W mechanizmie uwalniania PCT po zabiegu kardiochirurgicznym istotne znaczenie wydają się mieć cytokiny zapalne. W badaniach Dandona i wsp. [17], oprócz istotnego wzrostu stężenia PCT u zdrowych ochotników indukowanego przez endotoksyny, wykazano wzrost stężeń IL-6 i TNF- α . W tym samym doniesieniu obserwowano indukowany przez IL-2 wzrost stężenia PCT u chorych po tyroidektomii, któremu nie towarzyszył jednoczesny wzrost kalcytoniny. Zdaniem autorów taki wynik sugeruje współudział cytokin zapalnych w uwalnianiu PCT do krwiobiegu po zabiegu kardiochirurgicznym. Kolejne badania potwierdzają tę hipotezę. Na modelu zwierzęcym wykazano, że podanie TNF- α powoduje 20-krotny wzrost stężenia PCT, w porównaniu do wartości oznaczanych przed stymulacją [39]. Opisany jest także wzrost ekspresji matrycowego RNA dla PCT w ludzkich limfocytach po stymulacji IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-2 i LPS. Nie obserwuje się tego po stymulacji tych komórek przez działającą przeciwapalnie IL-10 [39].

Ostatnie doniesienia wydają się potwierdzać tezę, że PCT może być prawdopodobnie nie tylko wskaźnikiem, ale także mediatorem tej reakcji. Wątpliwości budzi kierunek działania tego peptydu. Dotychczasowe wyniki wskazują, że PCT może być zarówno czynnikiem hamującym, jak i stymulującym reakcję zapalną. Przeciwwapalne działanie PCT u zwierząt opisuje Whang i wsp. [59]. Podanie PCT zwierzętom z objawami posocznicy wywołuje wolny spadek poziomu IL-1 α w surowicy tych zwierząt. Z kolei, w hodowlach ludz-





Ryc. 1. Prawdopodobny schemat uwalniania i udziału prokalcytoniny w reakcji zapalnej po zabiegu kardiochirurgicznym

kich granulocytów i makrofagów obserwuje się zależny od PCT spadek indukowanej przez LPS syntezy TNF-[a [39]. Wstępne wyniki badań potwierdzają hamujący wpływ PCT

na wytwarzanie prostaglandyny E2 i tromboksanu B2 w hodowlach ludzkich limfocytów. Oznaczałoby to, że PCT może wpływać na metabolizm eikozanoidów w sposób zbliżony

do niesteroidowych leków przeciwzapalnych [52]. Zgoła odmienne działanie PCT w reakcji zapalnej opisane zostało przez grupę Nylena [42]. Na modelu zwierzęcym wykazano, że zastosowanie przeciwciał monoklonalnych przeciwko PCT zmniejsza umieralność zwierząt w przebiegu posocznicy. Blokowanie działania PCT okazało się bardziej efektywne po podaniu przeciwciał profilaktycznie przed wystąpieniem posocznicy. W tej samej pracy udowodniono, że podanie PCT zwierzętom w czasie posocznicy zwiększa ich śmiertelność. Wyniki przytoczonych badań wskazują, że PCT w trakcie reakcji zapalnej może pełnić rolę modulującą. Uwalniania w czasie uogólnionego procesu zapalnego PCT, w zależności od nieznanymi bliżej czynników, może przez wpływ na wytwarzanie cytokin zmieniać dalszy przebieg tego procesu. W reakcji zapalnej może spełniać rolę drugiego przekaznika. Dotychczasowe badania nie potwierdzają natomiast, że peptyd ten samodzielnie może inicjować proces zapalny. Jak wykazano w warunkach *in vitro*, PCT nie wpływa na ekspresję receptorów aktywacji: CD14, CD54, CD64 i CD 86 na neutrofilach [31].

Nowsze doniesienia wskazują, że PCT jest uwalniany do krwiobiegu w nieaktywnej biologicznie postaci PCT₁₋₁₁₆.

Postać ta przekształca się w aktywną postać PCT₃₋₁₁₆ w wyniku hydrolizy, zachodzącej z udziałem enzymu dipeptyl-peptydazy IV (DP IV, EC 3.4.14.5) [60]. Odkrycie tego enzymu stwarza możliwość regulacji aktywności PCT i przez to wpływu na przebieg reakcji zapalnej.

PODSUMOWANIE

Trwają intensywne badania mające na celu poznanie mechanizmów zmian zachodzących w układzie odpornościowym pacjenta w trakcie i po zabiegu kardiologicznym. Poznanie roli komórek i mediatorów zapalenia w uszkodzeniach tkanek w przebiegu kooperacyjnego SIRS może prowadzić do ustalenia wskaźników wczesnego ostrzegania przed możliwością powikłań. Dotychczasowe prace pozwalają przypuszczać, że jednym z takich wskaźników może być PCT. Dalsze badania będą zmierzać do ostatecznego określenia roli tego peptydu w reakcji zapalnej. Pozwoli to w przyszłości na zastosowanie środków farmakologicznych, które przez wpływ na PCT mogłyby zmniejszać niekorzystny rozwój uogólnionej reakcji zapalnej po zabiegu kardiologicznym.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Adamik B., Kubler-Kielb J., Gołębiowska B., Gamian A., Kubler A.: Effect of sepsis and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on plasma level of nitric oxide metabolites, neopterin, and procalcitonin: correlation with mortality and postoperative complications. *Intensive Care Med.*, 2000; 26: 1259–1267
- [2] Aouifi A., Piriou V., Bastien O., Blanc P., Bouvier H., Evans R., Celard M., Vandenesch F., Rousson R., Lehot J.J.: Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit. Care Med.*, 2000; 28: 3171–3176
- [3] Aouifi A., Piriou V., Blanc P., Bouvier H., Bastien O., Chiari P., Rousson R., Evans R., Lehot J.J.: Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br. J. Anaesth.*, 1999; 83: 602–607
- [4] Assicot M., Gendrel D., Carsin H., Raymond J., Guilbaud J., Bohuon C.: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 1993; 341: 515–518
- [5] Aydin N.B., Gercekoglu H., Aksu B., Ozkul V., Sener T., Kiygil I., Turkoglu T., Cimen S., Babacan F., Demirtas M.: Endotoxemia in coronary artery bypass surgery: a comparison of the off-pump technique and conventional cardiopulmonary bypass. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2003; 125: 843–848
- [6] 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: 79–86
- [7] 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
- [8] Beghetti M., Rimensberger P.C., Kalangos A., Habre W., Gervaix A.: Kinetics of procalcitonin, interleukin 6 and C-reactive protein after cardiopulmonary-bypass in children. *Cardiol. Young*, 2003; 13: 161–167
- [9] Boeken U., Feindt P., Petzold T., Klein M., Micek M., Seyfert U.T., Mohan E., Schulte H.D., Gams E.: Diagnostic value of procalcitonin: the influence of cardiopulmonary bypass, aprotinin, SIRS, and sepsis. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1998; 46: 348–351
- [10] Bolger A.P., Genth-Zotz S., Anker S.D.: Heat shock proteins and endotoxin combined as a trigger for inflammatory cytokine release during cardiopulmonary bypass: a possible third way? *Circulation*, 2002; 106: 49–50
- [11] Bone R.C.: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.*, 1992; 20: 864–874
- [12] Brunkhorst F.M., Reinhart K., Loebe M., DeBakey M.E.: Hyperprocalcitonemia in patients with perioperative myocardial infarction after cardiac surgery. *Crit. Care Med.*, 2002; 30: 491–492
- [13] Buratti T., Ricevuti G., Pechlaner C., Joannidis M., Wiedermann F.J., Gritti D., Herold M., Wiedermann C.J.: Plasma levels of procalcitonin and interleukin-6 in acute myocardial infarction. *Inflammation*, 2001; 25: 97–100
- [14] Carrel T.P., Schwanda M., Vogt P.R., Turina M.I.: Aprotinin in pediatric cardiac operations: a benefit in complex malformations and with high-dose regimen only. *Ann. Thorac. Surg.*, 1998; 66: 153–158
- [15] Chiesa C., Pacifico L., Mancuso G., Panero A.: Procalcitonin in pediatrics: overview and challenge. *Infection*, 1998; 15: 202–209
- [16] Claeys R., Vinken S., Spapen H., ver Elst K., Decochez K., Huyghens L., Goris F.K.: Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit. Care Med.*, 2002; 30: 757–761
- [17] Dandona P., Nix D., Wilson M.F., Aljada A., Love J., Assicot M., Bohuon C.: Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994; 79: 1605–1608
- [18] Dorge H., Schondube F.A., Dorge P., Seipelt R., Voss M., Messmer B.J.: Procalcitonin is a valuable prognostic marker in cardiac surgery but not specific for infection. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2003; 51: 322–326
- [19] Fingerle-Rowson G., Auers J., Kreuzer E., Fraunberger P., Blumenstein M., Ziegler-Heitbrock L.H.: Expansion of CD14+CD16+ monocytes in critically ill cardiac surgery patients. *Inflammation*, 1998; 4: 367–379
- [20] Friedman M., Sellke F.W., Wang S.Y., Weintraub R.M., Johnson R.G.: Parameters of pulmonary injury after total of partial cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 1994; 90: 262–268
- [21] Gendrel D., Raymond J., Coste J., Moulin F., Lorrot M., Guerin S., Ravilly S., Lefevre H., Royer C., Lacombe C., Palmer P., Bohuon C.: Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1999; 18: 875–881
- [22] Gott J.P., Cooper W.A., Schmidt F.E., Brown W.M., Wright C.E., Merlino J.D., Fortenberry J.D., Clark W.S., Guyton R.A.: Modifying risk for extracorporeal circulation: trial of four antiinflammatory strategies. *Ann. Thorac. Surg.*, 1998; 66: 747–754
- [23] Grochowicz M.: Prokalcytonina – podstawy teoretyczne i zastosowanie praktyczne w diagnostyce klinicznej. *Nowa Pediatria*, 2001; 25: 16–19



- [24] Halley H.F., Macaulay G.D., Webster N.R.: Matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tumor necrosis factor alpha release during cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia*, 2002; 67: 659–662
- [25] Hammer S., Loeffel M., Reichenspurner H., Daebritz S., Tietze A., Kozlik-Feldmann R., Reichart B., Netz H.: Effect of cardiopulmonary bypass on myocardial function, damage and inflammation after cardiac surgery in newborns and children. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2001; 49: 349–354
- [26] 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
- [27] Hensel M., Volk T., Docke W.D., Kern F., Tschirna D., Egerer K., Konertz W., Kox W.J.: Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, 1998; 89: 93–104
- [28] Holmes J.H., Connolly N.C., Paull D.L., Hill M.E., Guyton S.W., Ziegler S.F., Hall R.A.: Magnitude of the inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its relation to adverse clinical outcomes. *Inflamm. Res.*, 2002; 51: 579–586
- [29] Hovels-Gürich 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: 601–608
- [30] Joffs C., Gunasinghe H.R., Multani M.M., Dorman B.H., Kratz J.M., Crumley A.J. III, Crawford F.A. Jr, Spinale F.G.: Cardiopulmonary bypass induces the synthesis and release of matrix metalloproteinases. *Ann. Thorac. Surg.*, 2001; 7: 1518–1523
- [31] 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: 430–403
- [32] Kerbaul F., Guidon C., Lejeune P.J., Mollo M., Mesana T, Gouin F.: Hyperprocalcitonemia is related to noninfectious postoperative severe systemic inflammatory response syndrome associated with cardiovascular dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2002; 16: 47–53
- [33] Khalil A., Trehan R., Tiwari A., Malik R.: Immunological profile in congenital heart disease. *Indian. Pediatr.*, 1994; 3: 295–300
- [34] Kilger E., Pichler B., Goetz A.E., Rank N., Welte M., Morstedt K., Vetter H.O., Godje O., Schmitz C., Lamm P., Engelschalk E., Muehlbeyer D., Frey L.: Procalcitonin as a marker of systemic inflammation after conventional or minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1998; 46: 130–133
- [35] Lecharny J.B., Khater D., Bronchard R., Philip I., Durand G., Desmonts J.M., Dehoux M.: Hyperprocalcitonemia in patients with perioperative myocardial infarction after cardiac surgery. *Crit. Care Med.*, 2001; 29: 323–325
- [36] Loebe M., Locziewski S., Brunkhorst F.M., Harke 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
- [37] Meisner M., Tschakowsky K., Hutzler A., Schick C., Schuttler J.: Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med.*, 1998; 24: 680–684
- [38] Menasche P.: The inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its impact on postoperative myocardial function. *Curr. Opin. Cardiol.*, 1995; 10: 597–604
- [39] Monneret G., Pachot A., Laroche B., Picollet J., Bienvenu J.: Procalcitonin and calcitonin gene-related peptide decrease LPS-induced TNF production by human circulating blood cells. *Cytokine*, 2000; 12: 762–764
- [40] Nijsten M.W., Olinga P., The T.H., de Vries E.G., Koops H.S., Groothuis G.M., Limburg P.C., Ten Duis H.J., Moshage H., Hoekstra H.J., Bijzet J., Zwaveling J.H.: Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein *in vivo* and *in vitro*. *Crit. Care Med.*, 2000; 28: 458–461
- [41] Nill W.J.: Serum calcitonin may be a marker for inhalation injury in burns. *J. Burn Care Rehabil.*, 1992; 13: 605–609
- [42] Nylene E.S., Whang K.T., Snider R.H. Jr, Steinwald P.M., White J.C., Becker K.L.: Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit. Care Med.*, 1998; 26: 1001–1006
- [43] Oberhoffer M., Vogelsang H., Jager L., Reinhart K.: Calcitonin and calcitonin immunoreactivity in different types of leukocytes indicate intracellular procalcitonin content. *J. Crit. Care*, 1999; 14: 29–33
- [44] Perna G.P., Modoni S., Valle G., Stanislao M., Loperfido F.: Plasma β -endorphin response to exercise in patients with congestive heart failure. *Chest*, 1997; 11: 19–22
- [45] Rothenburger M., Markewitz A., Lenz T., Kaulbach H.G., Marohl K., Kuhlmann W.D., Weinhold C.: Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 1999; 37: 275–279
- [46] Russwurm S., Stonans I., Stonane E., Wiederhold M., Luber A., Zipfel P.F., Deigner H.P., Reinhart K.: Procalcitonin and CGRP-1 mRNA expression in various human tissues. *Shock*, 2001; 16: 109–112
- [47] Saatvedt K., Lindberg H., Michelsen S., Pedersen T. Seem E, Geiran O.: Release of soluble tumour necrosis factor alpha receptors during and after paediatric cardiopulmonary bypass. Correlation with haemodynamic and clinical variables. *Cytokine*, 1996; 8: 944–948
- [48] Sablotzki A., Borgermann J., Baulig W., Friedrich I., Spillner J., Silber R.E., Czeslick E.: Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and markers of acute-phase response in patients with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) following open heart surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2001; 49: 273–238
- [49] Sakao Y, Nakahara Y, Carr FK, Miller EJ.: Hypothermia augments polymorphonuclear leukocyte degranulation and interleukin-8 production from human umbilical vein endothelial cells and increases lipopolysaccharide-induced polymorphonuclear leukocyte-endothelial cell interaction when followed by normothermia. *J. Cardiothorac Vasc Anesth.*, 2002; 16: 561–566
- [50] Seghaye M.C.: The clinical implications of the systemic inflammatory reaction related to cardiac operations in children. *Cardiol. Young*, 2003; 13: 228–239
- [51] Silomon M., Bach F., Ecker D., Graeter T., Grundmann U., Larsen R.: Procalcitonin after extracorporeal circulation. Synthesis in the hepatosplanchnic region. *Anaesthesist*, 1999; 48: 395–398
- [52] Snider R.H. Jr, Nylene E.S., Becker K.L.: Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *J. Investig. Med.*, 1997; 45: 552–560
- [53] Stefano G.B., Scharrer B., Smith E.M., Hughes T.K. Jr, Magazine H.I., Bilfinger T.V., Hartman A.R., Fricchione G.L., Liu Y., Makman M.H.: Opioid and opiate immunoregulatory processes. *Crit. Rev. Immunol.*, 1996; 16: 109–144
- [54] Steinberg J., Fink G., Pilone A., Searles B., Schiller H., Lee H.M., Nieman G.: Evidence of increased matrix metalloproteinase-9 concentration in patients following cardiopulmonary bypass. *J. Extra Corpor. Technol.*, 2001; 33: 218–222
- [55] Stoiser B., Knapp S., Thalhammer F., Locker G.J., Kofler J., Hollenstein U., Staudinger T., Wilfing A., Frass M., Burgmann H.: Time course of immunological markers in patients with systemic inflammatory response syndrome: evaluation of sCD14, sVCAM-1, sELAM-1, MIP-1 α and TGF- β . *Eur. J. Clin. Invest.*, 1998; 28: 672–678
- [56] Tarnok A., Bocsi J., Rossler H., Schlykoy 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
- [57] Tsunooka N., Hamada Y., Imagawa H., Nakamura Y., Shiozaki T., Suzuki H., Kikkawa H., Miyauchi K., Watanabe Y., Kawachi K.: Ischemia of the intestinal mucosa during cardiopulmonary bypass. *J. Artif. Organs*, 2003; 6: 149–151
- [58] Wan S., LeClerc J.L., Vincent J.L.: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest*, 1997; 112: 676–692
- [59] Whang K.T., Vath S.D., Becker K.L., Snider R.H., Nylene E.S., Muller B., Li Q., Tamarkin L., White J.C.: Procalcitonin and proinflammatory cytokine in interactions in sepsis. *Shock*, 1999; 12: 268–273
- [60] Wregner S., Kahne T., Bohuon C., Weglohner W., Ansoerge S., Reinhold D.: Amino-terminal truncation of procalcitonin, a marker for system bacterial infections, by dipeptidyl peptidase IV (DP IV). *FEBS Lett.*, 2000; 466: 155–159