

Porównanie stężeń IL-6 i IL-10 w osoczu dzieci poddanych zabiegowi kardiochirurgicznemu z krążeniem pozaustrojowym i bez niego

Comparison of IL-6 and IL-10 concentrations in serum of paediatric patients undergoing cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass

Jarosław Paśnik¹, Jadwiga Anna Moll², Wojciech Mazurowski¹, Jacek Moll³,
Jerzy Arendarczyk¹, Dorota Szałowska¹, Agnieszka Cywińska-Bernas¹,
Andrzej Sysa² i Krzysztof Zeman¹

¹Klinika Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Wieków Rozwojowych
Instytutu Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Klinika Kardiologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

³Klinika Kardiochirurgii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Abstract

Background: *Cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) can lead to post-operative inflammatory response. This inflammatory response is thought to be produced by exposing patients to proinflammatory trigger factors. The aim of our study was to investigate alterations in systemic production of pro- and anti-inflammatory cytokines in young children during and after surgery.*

Material and methods: *We investigated the dynamics of IL-6 and IL-10 concentration. The investigations were carried out in 17 children undergoing cardiac operation with CPB and 7 children undergoing cardiac operation without CPB. Serum concentrations of IL-6 and IL-10 were sequentially measured before induction of anesthesia, at the beginning of CPB (surgery), after 30 minutes of CPB, at the end of CPB (surgery), and 24 hours, and 72 hours after CPB (surgery).*

Results: *In both groups of patients the serum levels of IL-6 increased dramatically 24 hours after surgery. On the first day after surgery patients with CPB presented higher IL-6 concentration than patients without CPB. No differences in the kinetics of this parameter were detected between CPB and non-CPB group. In CPB group we found an immediate increase in IL-10 level after operation and a basic level 72 hours later. On the contrary, in non-CPB group IL-10 concentration rose, with highest value 24 hours after the end of cardiac surgery and returned to basic level 72 hours later.*

Adres do korespondencji: Dr med. Jarosław Paśnik
Klinika Pediatrii Kardiologii Prewencyjnej
i Immunologii Wieków Rozwojowych
Instytut Pediatrii Uniwersytetu Medycznego
Al. Kościuszki 71, 90-329 Łódź
e-mail: elute@poczta.onet.pl
Nadesłano: 16.11.2004 r. Przyjęto do druku: 14.12.2004 r.

Praca finansowana z grantu Ministerstwa Nauki
i Informatyzacji nr 2 PO5E 081 27 i grantu UM nr 502-15-277.

Conclusions: *Our data confirm that pediatric cardiac surgery leads to increase of serum levels of cytokines. This increase is more pronounced and sustained after surgery with CPB.* (Folia Cardiol. 2005; 12: 57–63)

cardiopulmonary bypass, inflammation, cytokines, congenital heart disease

Wstęp

Krażenie pozaustrojowe (CPB, *cardiopulmonary bypass*) jest elementem zabiegu kardiochirurgicznego istotnie wpływającym na układ odpornościowy [1]. Ryzyko wystąpienia powikłań zwiększa się u niemowląt i małych dzieci, u których poszczególne elementy układu odpornościowego nie są w pełni dojrzałe [1, 2]. Krew wynaczyniona z łożyska poddawana jest kontaktowi z powierzchnią sztuczną, zmianom temperatury, wymianie gazowej w oksygenatorze i filtrowaniu, po czym ponownie powraca do bardzo wrażliwego organizmu dziecka [1, 3]. Jeśli wystąpią zaburzenia równowagi pomiędzy napływem krwinek białych z krążenia a czasem ich przeżycia w tkankach i usuwania ich przez makrofagi dochodzi do uogólnienia procesu zapalnego [4].

Uszkodzenia tkanek i niewydolność narządową obecnie określa się jako zespół systemowej odpowiedzi zapalnej (SIRS, *systemic inflammatory resistance syndrome*) [5, 6]. Wystąpienie SIRS nie jest równoznaczne z wcześniejszym zakażeniem ustroju i rozwiniętym zespołem septycznym. U części dzieci poddanych zabiegowi kardiochirurgicznemu nie stwierdza się wykładników uogólnionej infekcji, brak jest czynnika patogennego, lecz mimo to rozwija się SIRS prowadzący do niewydolności narządowej [7].

W mechanizmie uszkodzeń wielonarządowych, w przebiegu SIRS istotną rolę wydają się odgrywać zaburzenia równowagi pomiędzy cytokinami zapalnymi i przeciwzapalnymi w ustroju [8].

Celem badań była ocena zmian stężeń cytokin: interleukiny 6 (IL-6, *interleukin 6*) i IL-10 u dzieci w trakcie zabiegu kardiochirurgicznego i w okresie okołozabiegowym. Podjęto także próbę określenia różnic w kinetyce stężeń obu cytokin w grupie dzieci, u których podczas zabiegu zastosowano CPB i dzieci, u których zabieg kardiochirurgiczny wykonywano bez wykorzystania CPB.

Materiał i metody

Badaniem objęto dzieci hospitalizowane w Klinice Kardiologii i w Klinice Kardiochirurgii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi z po-

wodu wrodzonej wady serca. Kryterium włączenia była obecność wrodzonej wady serca rozpoznanej za pomocą badania echokardiograficznego wady, wykonywanego w Klinice Kardiologii ICZMP w Łodzi. Z badania wykluczono dzieci, u których w przebiegu śródoperacyjnym obserwowano powikłania, takie jak: spadek ciśnienia tętniczego, przedłużona perfuzja, zespół małego rzutu, oraz dzieci, u których konieczne było podawanie glikokortykosteroidów. Badaniami objęto 17 pacjentów, u których wykonywano zabieg z CPB oraz 9, u których wykonywano zabieg kardiochirurgiczny bez zastosowania CPB. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę lokalnej Komisji Etycznej Badań Naukowych.

Dzieci otrzymywały rutynową premedykację (midazolam). Do znieczulenia ogólnego stosowano sufentanyl w dawce 1 mg/kg; tiopental 3–5 mg/kg, pawulon 0,1–0,15 mg/kg. U chorych z masą ciała do 15 kg włączano indukcję domięśniową ketaminą (w dawce 7,5–10 mg/kg). Stosowano intubację nosowo-tchawiczą, CPB wykonywano za pomocą aparatu Jostra HL 20 (Jostra AG, Hirrlingen, Niemcy), z zastosowaniem oksygenatorów Safe Micro lub Safe Mini (Polystan AS, Vaerlose, Dania) z przepływem laminarnym. Kaniulowano 2 żyły centralne i 2 żyły obwodowe. Podczas stosowania CPB monitorowano ośrodkowe ciśnienie żyłne i tętnicze krwi oraz zapis EKG, saturację O₂ (SaO₂), temperaturę ciała, diurezę godzinową, jonogram i hematokryt.

Wszyscy pacjenci otrzymywali śródoperacyjnie 3 mg/kg mc. niefrakcjonowanej heparyny. Antykoagulacja odbywała się pod kontrolą pomiaru czasu krzepnięcia częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*), przy zachowaniu wartości czasu krzepnięcia powyżej 300 s. Do neutralizacji heparyny stosowano siarczan protaminy w ilości 2 mg/1 mg podanej heparyny. Charakterystykę kliniczną obu grup dzieci przedstawiono w tabeli 1.

Krew, w jednorazowej ilości 2 ml, pobierano do próbówki z heparyną w jednakowych godzinach w ciągu dnia i do czasu wykonania oznaczenia przechowywano w temperaturze 4°C. Badania przeprowadzano w ciągu 4 godzin od pobrania. W grupie dzieci, u których zastosowano CPB, krew pobierano:

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna badanych grup
Table 1. Clinical characteristic of study groups

	Grupa z CPB (n = 17)	Grupa bez CPB (n = 9)
Wiek (miesiące)	6–26	72–109
Płeć (żeńską/męską)	10/7	4/5
Rodzaj wady:		
przełożenie wielkich pni tętniczych	5	
tetralogia Fallota	8	
stenoza aortalna i niewydolność aorty	2	
stenoza/atrezja płucna	2	
koarktacja aorty		7
przetwarty przewód tętniczy		2
Czas trwania zabiegu [min]	108–245	130–240
Czas krążenia pozaustrojowego [min]	90–155	
Czas zamknięcia aorty [min]	53–90	
Głębokość hipotermii (°C)	14–25	
Czas trwania hipotermii [min]	68–128	

- A — przed znieczuleniem ogólnym;
- B — w momencie rozpoczęcia CPB;
- C — w 30. minucie CPB;
- D — po zakończeniu CPB;
- E — 24 godziny po zakończeniu CPB;
- F — 72 godziny po zakończeniu CPB.

U dzieci z grupy II krew pobierano odpowiednio w punktach:

- A — przed znieczuleniem ogólnym;
- B — w momencie rozpoczęcia zabiegu;
- D — po zakończeniu zabiegu;
- E — 24 godziny po zakończeniu zabiegu;
- F — 72 godziny po zakończeniu zabiegu.

Stężenie IL-6 i IL-10 badano przy użyciu testów standardowych (R&D Systems, Minneapolis, Stany Zjednoczone) i metody immunoenzymatycznej ELISA (Diagnostics Pasteur, Paryż, Francja). Wszystkie próbki badano 2-krotnie. Minimalne stężenia badanych cytokin możliwe do wykrycia w próbkach osocza wynosiły odpowiednio: dla IL-6 — 0,3 pg/ml, dla IL-10 — 3,9 pg/ml. Uzyskane wyniki stężeń przeliczano, korzystając ze wzoru:

$$C_{kor} = C_{mierz} \times Ht_{anest}/Ht_{CPB} [1],$$

gdzie: C_{kor} oznacza stężenie skorygowane, C_{mierz} — stężenie mierzone, Ht_{CPB} — hematokryt w trakcie CPB, Ht_{anest} — hematokryt przed znieczuleniem.

Średnie wartości wskaźnika korekcji wynosiły $1,46 \pm 0,41$.

Wyniki przedstawiono w postaci średniej arytmetycznej (\bar{x}) \pm odchylenie standardowe (SD, *stan-*

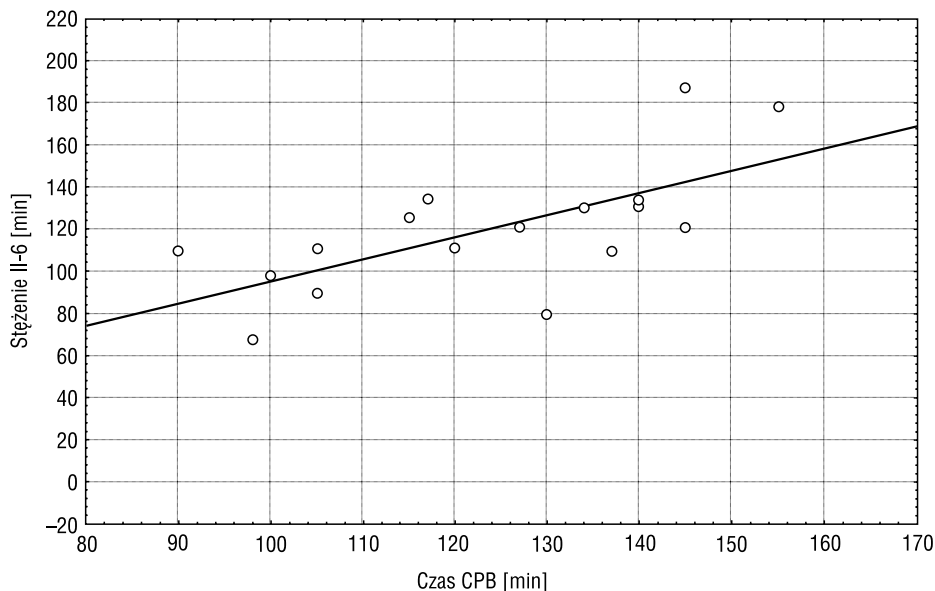
dard deviation). Uwzględniając fakt, że rozkład badanych cech nie był rozkładem normalnym (sprawdzono za pomocą testu Shapiro-Wilka), dalszą analizę statystyczną przeprowadzono z użyciem testów nieparametrycznych. Do oceny danych zależnych użyto testu Wilcozona, natomiast w przypadku danych niezależnych — testu Manna-Whitneya. Analizy zależności między dwoma cechami mierzalnymi dokonywano, stosując współczynnik korelacji Spearmana (r). Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

Wykazano istotny wzrost stężenia IL-6 w obu grupach badanych 24 godziny po zabiegu (punkt E) w porównaniu z wartościami oznaczanymi przed znieczuleniem (punkt A). Po 72 godzinach od zakończenia zabiegu (punkt F) stężenie badanej cytokiny w obu grupach nie różniło się istotnie statystycznie od wartości mierzonych przed znieczuleniem (punkt A).

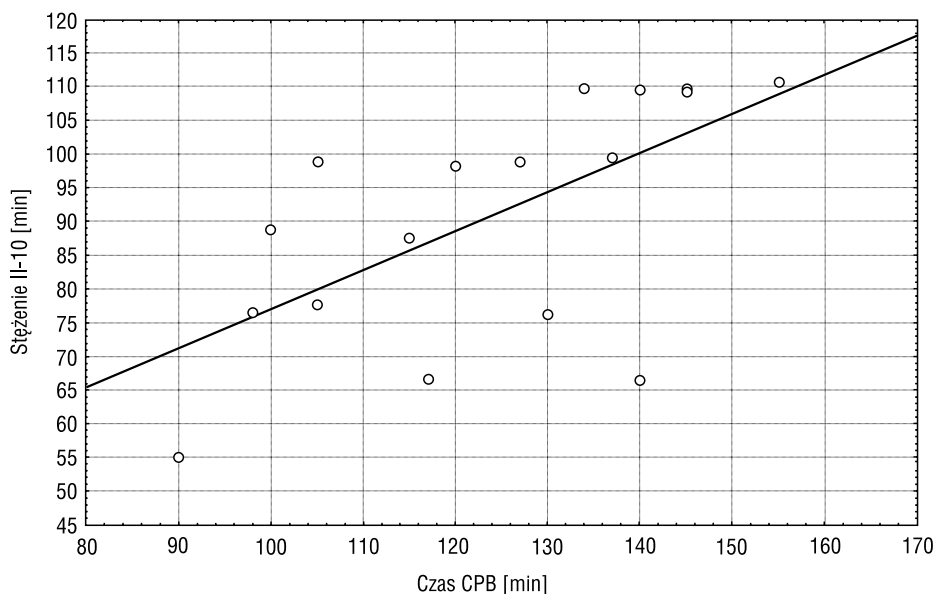
W grupie dzieci, u których zastosowano CPB, stężenie IL-6 po zabiegu było istotnie wyższe niż w grupie chorych bez CPB ($p = 0,0098$). Przy użyciu współczynnika korelacji Spearmana wykazano istotną współzależność między stężeniem IL-6 u dzieci z CPB mierzonym 24 godziny po zakończeniu zabiegu (punkt D) a czasem trwania CPB ($r = 0,65$; $p = 0,0040$) (ryc. 1).

W grupie dzieci, u których zastosowano CPB, stwierdzono maksymalny wzrost stężenia IL-10



Rycina 1. Korelacja czasu trwania CPB i stężenia IL-6, mierzonych 24 godziny po zakończeniu CPB (korelacja porządku rang Spearmana: $r = 0,65$, $p = 0,0040$)

Figure 1. Relationship between CPB duration and IL-6 concentrations 24 h after CPB (Spearman correlation coefficient: $r = 0.65$, $p = 0.0040$)



Rycina 2. Korelacja czasu trwania CPB i stężeń IL-10, mierzonych po zakończeniu CPB (korelacja porządku rang Spearmana: $r = 0,65$, $p = 0,0043$)

Figure 2. Relationship between CPB duration and IL-10 concentrations after CPB (Spearman correlation coefficient: $r = 0.65$, $p = 0.0043$)

w momencie zakończenia zabiegu (punkt D), który po 72 godzinach powracał do wartości odnotowanych przed zabiegiem (punkt F). Natomiast w grupie dzieci, u których zabieg przeprowadzono bez wykorzystania CPB stężenie IL-10 wzrastało, osiąga-

jąc najwyższą wartość (punkt E) 24 godziny po zakończeniu zabiegu. Wykazano istotne statystycznie różnice stężeń IL-10 pomiędzy obiema badanymi grupami dzieci w momencie zakończenia zabiegu (punkt D) i 24 godziny po jego zakończeniu (punkt F).

Przy użyciu współczynnika korelacji Spearmana wykazano istotną korelację między stężeniem IL-10 w grupie, w której zastosowano CPB, mierzoną po zakończeniu zabiegu (punkt D) a czasem trwania CPB ($r = 0,65$; $p = 0,0043$) (ryc. 2).

Dyskusja

Krążenie pozaustrojowe jest w wielu przypadkach nieodłącznym elementem zabiegu kardiochirurgicznego. Kontakt krwi ze sztucznymi powierzchniami może jednak prowadzić do wielu niekorzystnych następstw. Ekspozycja elementów morfotycznych krwi, czynników krzepnięcia, składowych dopełniacza na obcą dla ustroju powierzchnię powoduje rozwój reakcji zapalnej [8]. Jednym z bardziej istotnych mechanizmów tej reakcji są zaburzenia równowagi cytokin zapalnych i przeciwzapalnych [4, 8]. W niniejszym badaniu wykazano, że zaburzenia te są bardziej nasilone w przypadku użycia w trakcie zabiegu CPB. W grupie dzieci, u których zastosowano CPB, obserwowano istotnie wyższe stężenia IL-6 i IL-10 w porównaniu ze stężeniami stwierdzonymi u dzieci, u których zabieg przeprowadzono bez CPB. Wyniki prezentowanych badań są częściowo zbieżne z badaniami innych autorów. Wan i wsp. [9] u pacjentów dorosłych wykazali istotnie wyższe stężenia obu cytokin, mierzone w krwi obwodowej bezpośrednio po zakończeniu CPB w porównaniu z grupą chorych bez CPB. Analogiczne obserwacje opisywano w badaniach wykonywanych u dzieci [3, 5]. Hipotezę wskazującą, że zabieg kardiochirurgiczny z użyciem CPB wywołuje syntezę oraz uwalnianie cytokin zapalnych i przeciwzapalnych potwierdzają ostatnie badania przeprowadzone z wykorzystaniem metod biologii molekularnej. Ruel i wsp. [10], oceniając ekspresję genów izolowanych z białek mięśnia sercowego

i mięśni szkieletowych, wykazali istotnie wyższą ekspresję genów dla IL-6, IL-8 i czynnika martwicy guza (TNF- α , *tumor necrosis factor*) u pacjentów poddanych zabiegowi z CPB niż u osób, u których nie zastosowano CPB. Również w badaniach Voisine i wsp. [11] obserwowano 4-krotnie wyższą ekspresję genów dla IL-6 izolowanych z białek mięśnia sercowego pacjentów po zabiegu z zastosowaniem CPB w porównaniu z chorymi, u których nie stosowano tej procedury.

W niniejszej pracy wykazano istotną współzależność czasu trwania CPB i stężeń obu mierzonych cytokin po jego zakończeniu. Jak wskazują doniesienia innych autorów, za wzrost syntezy cytokin zapalnych i przeciwzapalnych przez komórki układu odpornościowego po zabiegu kardiochirurgicznym odpowiedzialne jest nie tylko CPB. Dla rozwoju reakcji zapalnej istotne znaczenie mają także: stan kliniczny pacjenta, farmakoterapia i procedury stosowane podczas zabiegu. U noworodków z siniczą wadą serca stwierdza się znamienne wyższe stężenia IL-10 po zabiegu kardiochirurgicznym niż u noworodków z wadą bez sinicy [12]. Istotnie wyższe wartości stężeń tej cytokiny po zakończeniu zabiegu z CPB obserwuje się u niemowląt płci żeńskiej [13]. Stosowanie glikokortykosteroidów w okresie okołozabiegowym u dzieci z wadą serca powoduje wzrost stężenia IL-10 w osoczu krwi obwodowej [14]. Synteza IL-6 zależy od głębokości hipotermii, w której przeprowadza się zabieg [15, 16]. Jak wskazują badania Hirai i wsp. [5], stężenie IL-6 w osoczu krwi obwodowej mierzonej po zakończeniu zabiegu zależy również od czasu trwania zaklemania aorty (niedokrwienia mięśnia sercowego) i czasu trwania zabiegu. W innych doniesieniach wykazano współzależność czasu trwania zatrzymania akcji serca i stężenia IL-6 mierzonego po zakończeniu CPB [17]. W badaniach Jensena i wsp. [18] stężenie

Tabela 2. Stężenia IL-6 i IL-10 w surowicy

Table 2. IL-6 and IL-10 concentrations in serum

Pomiar	IL-6			IL-10		
	Krążenie pozaustrojowe	Bez krążenia pozaustrojowego	p	Krążenie pozaustrojowe	Bez krążenia pozaustrojowego	p
A	6,5±3,2	6,2±4,7	NS	9,2±7,4	12,5±8,9	NS
B	9,8±6,7	9,8±3,9	NS	12,4±6,3	20,2±9,3	NS
C	24,6±11,3**	–	NS	24,6±17,8**	–	NS
D	59,5±35,7*	24,5±11,9**	NS	90,7±17,8*	67,8±11,8*	0,0041
E	113,5±40,0*	89,8±28,8*	0,004	57,4±17,8*	89,5±22,9*	0,0009
F	11,3±9,7	17,8±9,7	NS	14,7±9,4	32,8±10,9*	NS

* $p < 0,001$ vs. A, ** $p < 0,05$ vs. A

tej cytokiny zależało od stężenia hemoglobiny, mierzonego przed zabiegiem i było istotnie wyższe w grupie dzieci z zespołem Downa. W pojedynczych doniesieniach podkreśla się również zbieżność stężeń cytokin zapalnych, mierzonych po zakończeniu CPB i czasu stosowania leków inotropowych, a także mechanicznej wentylacji w okresie pooperacyjnym [19].

W ostatnich latach coraz większą uwagę poświęca się eliminacji niekorzystnych następstw CPB. W tym celu aparaty do CPB pokrywane są heparyną. Trwają badania nad zastosowaniem nowych tworzyw sztucznych pokrywających oksygenator. Wyniki badań dotyczących wpływu tych modyfikacji na równowagę cytokin zapalnych i przeciwzapalnych nie są jednak jednoznaczne. Zastosowanie bezpośrednio po zakończeniu CPB ultrafiltracji modyfikowanej polegającej na użyciu filtra umieszczonego pomiędzy kaniulą tętniczą a prawym przedsionkiem nie wpływa na stężenie IL-6 w osoczu krwi obwodowej dzieci [20]. Istotnie niższe stężenia IL-6 i IL-8, mierzone u dzieci po zabiegu z CPB, stwierdza się po zastosowaniu oksygenatorów po-

krytych pochodnymi akrylowymi lub heparyną [18, 21]. Odmienne są jednak wyniki obserwacji Hortona i wsp. [22] przeprowadzone w grupie 200 dzieci, u których nie wykazano wpływu pokrywania aparatów do CPB heparyną na stężenie cytokin zapalnych po zabiegu.

W ostatnich doniesieniach podkreśla się genetycznie uwarunkowaną osobniczą zmienność układu odpornościowego na uraz operacyjny. Maksymalne stężenia IL-6 i IL-10 w surowicy pacjentów po zabiegu kardiochirurgicznym mogą zależeć od polimorfizmu genów dla tych cytokin [23, 24].

Wnioski

1. Zabieg kardiochirurgiczny powoduje zaburzenia równowagi cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych w osoczu krwi obwodowej dzieci z wadą serca.
2. Zastosowanie krążenia pozaustrojowego w trakcie zabiegu pogłębia obserwowane zaburzenia i istotnie wpływa na rozwój reakcji zapalnej.

Streszczenie

Wstęp: Zabieg kardiochirurgiczny z krążeniem pozaustrojowym (CPB) wiąże się z występowaniem odpowiedzi zapalnej. Czynnikiem sprawczym jest ekspozycja ustroju na działanie silnych bodźców prozapalnych. Przedmiotem badań była ocena zmian stężeń IL-6 i IL-10 podczas zabiegu na otwartym sercu i po nim.

Materiał i metody: Badaniami objęto 14 dzieci poddanych zabiegowi operacyjnemu z użyciem CPB i 7 dzieci bez CPB. Stężenia IL-6 i IL-10 badano kolejno: przed znieczuleniem, na początku zabiegu (z CPB i bez CPB), 30 min po rozpoczęciu CPB, po zakończeniu zabiegu (z CPB i bez CPB), po 24 i po 72 godzinach od zakończenia zabiegu (z CPB i bez CPB).

Wyniki: Wykazano istotny wzrost stężenia IL-6 w obu grupach 24 godziny po zabiegu. W grupie pacjentów z CPB stężenie IL-6 po zabiegu było istotnie wyższe niż w grupie dzieci bez CPB. W grupie dzieci, u których zabieg przeprowadzono z zastosowaniem CPB, stwierdzono wzrost stężenia IL-10 obserwowany w momencie zakończenia zabiegu, który powracał do wartości rejestrowanej przed zabiegiem po 72 godzinach. Natomiast, w grupie dzieci, u których nie zastosowano CPB, stężenie IL-10 wzrastało, osiągając najwyższą wartość 24 godziny po zakończeniu zabiegu.

Wnioski: Wyniki badania potwierdziły, że zabieg kardiochirurgiczny u dzieci wiąże się z istotnymi zmianami stężeń cytokin w osoczu krwi obwodowej. Zastosowanie CPB w trakcie zabiegu pogłębia zaburzenia równowagi cytokin i istotnie wpływa na rozwój reakcji zapalnej. (Folia Cardiol. 2005; 12: 57–63)

krążenie pozaustrojowe, zapalenie, cytokiny, wrodzona wada serca

Piśmiennictwo

1. Tarnok A., Schneider P. Pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: pathways contributing to transient systemic immune suppression. *Shock* 2001; 16: 24–32.
2. Levy J.H., Tanaka K.A. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 75: 715–720.
3. Alcaraz A.J., Sancho L., Manzano L. i wsp. Newborn patients exhibit an unusual pattern of interleukin 10 and interferon gamma serum levels in response to cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 123: 451–458.
4. Rothenburger M., Tjan T.D., Schneider M. i wsp. The impact of the pro- and anti-inflammatory immune response on ventilation time after cardiac surgery. *Cytometry* 2003; 53: 70–74.
5. Hirai S. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 9: 365–370.
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: 79–89.
7. Lequier L.L., Nikaidoh H., Leonard S.R. i wsp. Preoperative and postoperative endotoxemia in children with congenital heart disease. *Chest* 2000; 117: 1706–1712.
8. Hovels-Gurich H.H., Schumacher K., Vazquez-Jimenez J.F. i wsp. Cytokine balance in infants undergoing cardiac operation. *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 73: 601–609.
9. Wan I.Y., Arifi A.A., Wan S. i wsp. Beating heart revascularization with or without cardiopulmonary bypass: evaluation of inflammatory response in a prospective randomized study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 127: 1624–1631.
10. Ruel M., Bianchi C., Khan T.A. i wsp. Gene expression profile after cardiopulmonary bypass and cardioplegic arrest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 126: 1521–1530.
11. Voisine P., Ruel M., Khan T.A. i wsp. Differences in gene expression profiles of diabetic and nondiabetic patients undergoing cardiopulmonary bypass and cardioplegic arrest. *Circulation* 2004; 11 (supl. 1): 280–286.
12. Hovels-Gurich H.H., Vazquez-Jimenez J.F., Silvestri A. i wsp. Production of proinflammatory cytokines and myocardial dysfunction after arterial switch operation in neonates with transposition of the great arteries. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 124: 811–820.
13. Trotter A., Muck K., Grill H.J. i wsp. Gender-related plasma levels of progesterone, interleukin-8 and interleukin-10 during and after cardiopulmonary bypass in infants and children. *Crit. Care* 2001; 6: 342–348.
14. 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.
15. Wan S., Yim A.P., Arifi A.A. i wsp. Can cardioplegia management influence cytokine responses during clinical cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999; 5: 81–85.
16. Lindholm L., Bengtsson A., Hansdotir V., Lundqvist M., Rosengren L., Jeppsson A. Regional oxygenation and systemic inflammatory response during cardiopulmonary bypass: influence of temperature and blood flow variations. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2003; 17: 182–187.
17. Antonelli M., Testa G., Tritapepe L. i wsp. IL-8, IL-6 and ICAM-1 in serum of paediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass with and without cardiocirculatory arrest. *Cardiovasc. Surg.* 1999; 40: 803–809.
18. Jensen E., Bengtsson A., Berggren H., Ekroth R., Andreasson S. Clinical variables and pro-inflammatory activation in paediatric heart surgery. *Scand. Cardiovasc. J.* 2001; 35: 201–206.
19. Gessler P., Pfenninger J., Pfammatter J.P., Carrel T., Baenziger O., Dahinden C. Plasma levels of interleukin-8 and expression of interleukin-8 receptors on circulating neutrophils and monocytes after cardiopulmonary bypass in children. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 126: 718–725.
20. Fujita M., Ishihara M., Kusama Y. i wsp. Effect of modified ultrafiltration on inflammatory mediators, coagulation factors, and other proteins in blood after an extracorporeal circuit. *Artif. Organs.* 2004; 3: 310–313.
21. Olsson C., Siegbahn A., Henze A. i wsp. Heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits reduce circulating complement factors and interleukin-6 in paediatric heart surgery. *Scand. Cardiovasc. J.* 2000; 34: 33–40.
22. Horton S.B., Butt W.W., Mullaly R.J. i wsp. IL-6 and IL-8 levels after cardiopulmonary bypass are not affected by surface coating. *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 68: 1751–1755.
23. Holmes J.H., Connolly N.C., Paull D.L. i wsp. Magnitude of the inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its relation to adverse clinical outcomes. *Inflamm. Res.* 2002; 51: 579–586.
24. Galley H.F., Lowe P.R., Carmichael R.L., Webster NR. Genotype and interleukin-10 responses after cardiopulmonary bypass. *British J. Anaesth.* 2003; 91: 424–426.

