

Wpływ stresu operacyjnego na wybrane parametry immunologiczne i biochemiczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

The effects of operative stress on selective immune and biochemistry parameters in rheumatoid arthritis patients

Barbara Lisowska, Jakub Ząbek, Ewa Kontny, Paweł Małyk, Maria Rell-Bakalarska, Ewa Baranowska

Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

Słowa kluczowe: cytokiny, CRP, anty-CCP, COMP, krew, płyn drenażowy, reumatoidalne zapalenie stawów, alloplastyka kolana.

Key words: cytokines, C-reactive protein, anti-CCP, COMP, blood, wound fluid drainage, rheumatoid arthritis, knee arthroplasty.

Streszczenie

Celem badań była ocena stężenia wybranych cytokin oraz białka C-reaktywnego, przeciwciał dla cyklicznego cytrulinowanego peptydu i oligometrycznego białka macierzy chrzęstnej we krwi i w płynie drenażowym w okresie pooperacyjnym u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS).

Badaniami objęto pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, poddanych operacji wszczepienia endoprotezy stawu kolanowego z zastosowaniem znieczulenia podpajęczynówkowego. W badaniach wykorzystano krew żylną i płyn uzyskany z drenażu z rany pooperacyjnej, które były pobierane tuż przed operacją (krew) i w 6., 12., 24., 36. godz. po operacji. U wszystkich objętych badaniem pacjentów operacja oraz okres pooperacyjny przebiegały bez powikłań. Na podstawie analiz stwierdzono, że uraz spowodowany zabiegiem operacyjnym w pierwszych 36 godz. po operacji wyzwała przewagę odpowiedzi miejscowej, o czym świadczą wielokrotnie wyższe stężenia oznaczanych parametrów immunologicznych w płynie drenażowym.

Summary

The purpose of this study was to evaluate whether the changes in blood and wound fluid cytokine levels, C-reactive protein, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and cartilage oligomeric matrix protein are involve in inflammatory response following total knee arthroplasty.

The study population consisted of 11 patients with a primary diagnosis of RA, who underwent total knee arthroplasty under spinal anesthesia. Peripheral blood samples were collected in the operative room before surgery, preoperatively and in the recovery room at 6, 12, 24, 36 hours for all patients. The wound drainage fluid samples were collected in the same time postoperatively. Operation and recovery in all patients was uneventful.

The results of our study indicate that many times greater level of cytokines in drainage fluid could evidence that the local inflammatory response to surgical trauma was predominated for the most part, during the first 36 hours postoperatively.

Wstęp

Stres spowodowany urazem operacyjnym pociąga za sobą liczne zmiany, wynikające z zaburzenia home-

ostazy ustroju, uruchamiającej sieć wzajemnych powiązań między układami nerwowym, hormonalnym i immunologicznym.

Adres do korespondencji:

dr med. Barbara Lisowska, Oddział Reumortopedii, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa

Zmiany zapalne spowodowane urazem operacyjnym należą do procesu zapalenia ostrego, w którym można wyróżnić reakcje miejscowe i ogólne. Reakcje miejscowe odnoszą się do zmian komórkowych i naczyniowych, występujących w miejscu bezpośredniego oddziaływania urazu operacyjnego. Do charakterystycznych cech zapalnej odpowiedzi miejscowej należą agregacja płytek krwi z powstawaniem skrzepu, rozkurcz naczyń i zwiększenie ich przepuszczalności, a także gromadzenie i pobudzenie granulocytów oraz makrofagów do uwalniania cytokin, stanowiących ważny element łączący układ immunologiczny z neurohormonalnym. Przykładem przedstawionego powiązania są interleukiny – IL-6, IL-1 i czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α), które z jednej strony stymulują uwalnianie ACTH z komórek podwzgórza, co prowadzi do wzrostu stężenia glikokortykosteroidów [1], a z drugiej – uwalnianie glikokortykosteroidy i aminy katecholowe hamują syntezę IL-12, TNF- α i interferonu γ (INF- γ) oraz zwiększają produkcję cytokin przeciwzapalnych, takich jak IL-10, IL-4 i transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β) [2]. Zmiany systemowe stanowią natomiast odzwierciedlenie ogólnoustrojowego działania uwalnianych mediatorów zapalenia.

Cytokiny prozapalne IL-6 i IL-8 należą do mediatorów odpowiedzi ostrej fazy zapalnej, do których jest zaliczane również białko C-reaktywne (CRP), uznane za najłatwiej oznaczany marker stanu zapalnego [3, 4]. IL-6 odgrywa znaczącą rolę w odpowiedzi immunologicznej i zapoczątkowaniu procesów składających się na odpowiedź fazy ostrej, która stanowi formę odpowiedzi organizmu na zaburzenia homeostazy w następstwie infekcji, urazu operacyjnego, rozrostu nowotworu i zaburzeń immunologicznych. Działanie IL-8 koncentruje się natomiast na stymulacji chemotaksji neutrofilów do miejsca odpowiedzi zapalnej związanej z urazem operacyjnym. Przeciwzapalne działanie TGF- β polega m.in. na zahamowaniu proliferacji limfocytów T i B oraz komórek NK (*natural killer*) należących do limfocytów mających zdolność niszczenia komórek zakażonych i nowotworowych [5]. Kluczowa rola TGF- β polega na jego udziale w procesie gojenia, w którym pobudza proliferację fibroblastów i przyczynia się do odtworzenia macierzy pozakomórkowej. Prozapalne działanie TGF- β jest związane z ułatwieniem chemotaksji monocytów do miejsc objętych zapaleniem oraz ich pobudzeniem do syntezy IL-1, IL-6 i leukotrienu C4 [6].

Białko C-reaktywne należy do białek ostrej fazy, jego synteza jest stymulowana zasadniczo przez IL-6, chociaż inne cytokiny, np. IL-1, TGF- β , TNF- α , interleukina 11 (IL-11) i INF- γ również biorą udział w tym procesie [7]. Synteza CRP jest stymulowana bezpośrednio po urazie, maksymalny wzrost osiąga w 24–72 godz. po urazie.

Oligometryczne białko macierzy chrzęstnej (COMP) jest elementem macierzy pozakomórkowej chrząstki stawowej i stanowi czuły wskaźnik degradacji chrząstki stawowej, którego poziomy korelują z natężeniem procesów destrukcji chrząstki zarówno w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS), jak i w chorobie zwyrodnieniowej stawów (ChZS) [8–10].

Przeciwciała dla cyklicznego cytrulinowanego peptydu (anty-CCP) jest również uznawane za marker zmian zapalnych w RZS, użyteczny w ocenie aktywności choroby i nasilenia zmian destrukcyjnych [11, 12].

Z jednej strony, zabieg operacyjny oraz obecność endoprotezy są czynnikami wyraźnie stymulującymi procesy zapalne – zarówno miejscowe, jak i ogólnoustrojowe. Z drugiej strony, zablokowanie przewodnictwa włókien aferentnych, spowodowane znieczuleniem regionalnym, może hamować hormonalną odpowiedź stresową i poprawiać metabolizm protein, chociaż nie ma większego wpływu na odpowiedź zapalną i odpornościową [13, 14].

Natężenie i czas trwania zaburzeń odpornościowych, związanych z pooperacyjnym osłabieniem odpowiedzi immunologicznej mogą mieć istotny wpływ na przebieg okresu pooperacyjnego i są zależne od wielu czynników, m.in. rozległości i czasu zabiegu operacyjnego oraz obecności choroby o podłożu immunologicznym. Dlatego do badań wybrano grupę pacjentów z RZS, w którego patogenezie cytokiny prozapalne odgrywają znaczącą rolę.

Celem badań była ocena stężenia wybranych cytokin i białek we krwi i w płynie drenażowym w okresie pooperacyjnym u chorych na RZS. Badanie zostało zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną Instytutu Reumatologii w Warszawie. Pacjenci zgodę na udział w badaniach potwierdzali pisemnie.

Materiał i metody

Badana grupa składała się z 11 osób (10 kobiet i 1 mężczyzny) z rozpoznaniem RZS, u których w trybie planowym wykonano operację wszczepienia endoprotezy stawu kolanowego, z zastosowaniem znieczulenia podpajęczynówkowego.

Podczas operacji oceniano standardowe parametry krążenia i oddychania, ponadto u wszystkich pacjentów zastosowano opaskę uciskową, którą utrzymywano średnio przez 90 min. Bezpośrednio po operacji pacjentów przewożono na oddział pooperacyjny, w którym przebywali do rana dnia następnego. Podczas pobytu na sali pooperacyjnej monitorowano parametry krążenia, oddychania oraz diurezę i ilość utraconej krwi. Chorzy otrzymywali standardowe leczenie płynami, antybiotykami, lekami przeciwbólowymi i przeciwzakrzepowymi, natomiast pacjentom leczonym przewlekle steroidami w okresie pooperacyjnym podawano dodatkowe dawki steroidów wg ustalonego schematu.

W leczeniu przeciwbólowym zastosowano morfinę, podawaną podskórnie w dawce 10–15 mg co 4–6 godz.

Materiałem badawczym były krew żylna i płyn uzyskany z drenażu z rany pooperacyjnej; zarówno krew, jak i płyn drenażowy były pobierane w tym samym czasie. Przed operacją, tuż przed wykonaniem znieczulenia, pobierano krew (0. godz.), a po zakończeniu operacji w 6., 12., 24. i 36. godz. – oba płyny.

W pobranych próbach krwi i płynu drenażowego oceniano stężenie IL-6, IL-8, TGF- β , CRP, frakcje białek oraz przeciwciała anty-CCP i COMP. Stężenie ocenianych cytokin w surowicy z pobranej krwi i w płynie drenażowym oznaczano przy użyciu testu ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). CRP oznaczano metodą suchej chemii z użyciem aparatu Vitros 250. Oznaczanie stężenia COMP wykonano testem immunoenzymatycznym (typ COMP® ELISA). Oznaczanie stężenia przeciwciał (anty-CCP) wykonano metodą ELISA na testach ELISA-CCP.

Otrzymane wyniki badań opracowano metodami analizy statystycznej, wykorzystując w tym celu standardowy program komputerowy Statgraphics v.4.1. Korelację uznano za znamienne przy $p < 0,05$.

Tabela. I. Analiza wariancji parametrów oznaczonych w surowicy (sur) i płynie drenażowym (pd) względem czasu

Table I. Analysis of variance of parameters determined in the plasma and the fluid drainage at the experimental measurement points

Parametr	Czynnik	Stopnie swobody	Statystyka Fischera-Snedecora F_{emp}	Poziom istotności
IL-6 sur	czas	4	0,28	0,8885
IL-8 sur	czas	4	0,19	0,9431
TGF- β sur	czas	4	0,06	0,9940
CRP sur	czas	4	19,75	0,0000
COMP sur	czas	3	5,12	0,0098
anty-CCP sur	czas	3	0,41	0,7481
IL-6 pd	czas	3	0,59	0,6248
IL-8 pd	czas	3	1,01	0,3984
TGF- β pd	czas	3	2,25	0,0990
CRP pd	czas	3	0,37	0,7757
COMP pd	czas	3	4,68	0,0146
anty-CCP pd	czas	3	3,86	0,0259

Wyniki

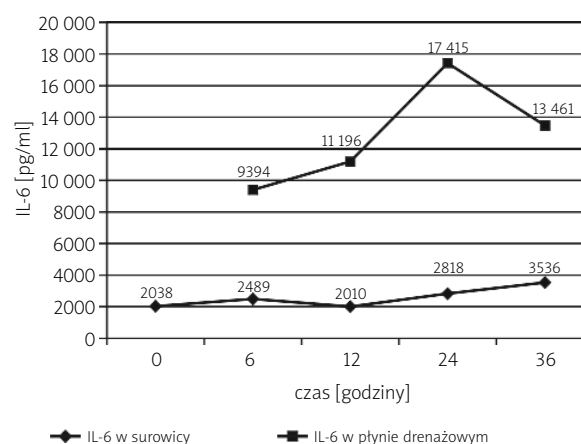
Otrzymane wyniki opracowano metodami analizy statystycznej i w pierwszej kolejności przeprowadzono analizę wariancji. Zastosowana analiza pozwoliła na wyeliminowanie zakłóceń i wpływów niepożądanych. Przeprowadzona analiza wariancji wykazała, że czas był czynnikiem różnicującym wartości CRP, COMP w surowicy oraz COMP i anty-CCP w płynie drenażowym (tab. I).

Średnie stężenie IL-6 w surowicy utrzymywało się na wysokim poziomie, na uwagę zasługuje wysoki poziom przed operacją. Ponadto od 12. godz. zauważalna była tendencja wzrostowa stężenia IL-6 w surowicy (ryc. 1.).

W ustalonych przedziałach czasowych stężenie IL-6 w płynie drenażowym miało tendencję wzrostową, zwłaszcza między godziną 12. a 24., po czym zauważono spadek wartości (ryc. 1.).

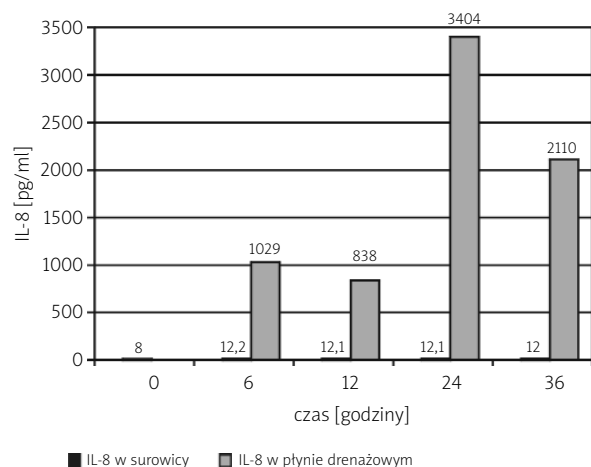
Średnie stężenie IL-8 w surowicy niewiele wzrasta w 6. godz. po operacji, po czym w kolejnych odstępach czasowych utrzymuje się na podobnym poziomie (ryc. 2.). Średnie stężenie IL-8 w płynie drenażowym było znacząco wyższe, szczególnie narastało między 12. a 24. godz. po operacji, po czym zauważalny był spadek wartości stężenia, ale nadal pozostały one wyższe niż w 6. godz. po operacji (ryc. 2.).

Po przeanalizowaniu przebiegu wartości stężeń cytokin IL-6 i IL-8 w surowicy i płynie drenażowym wykazano wyraźną różnicę w stężeniu cytokin między badanymi płynami. W obu przypadkach stężenie cytokin było znacząco wyższe w płynie drenażowym (ryc. 1., 2.).



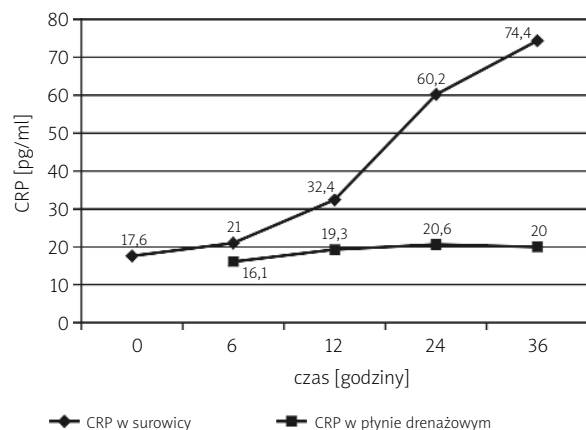
Ryc. 1. Średnie stężenie IL-6 w surowicy i płynie drenażowym w ustalonych odstępach czasu.

Fig. 1. Changes in the plasma and the fluid drainage concentration of IL-6 at predefined time points.



Ryc. 2. Średnie stężenie IL-8 w surowicy i płynie drenażowym w zależności od czasu.

Fig. 2. The time course of mean plasma and fluid drainage concentration of IL-8.

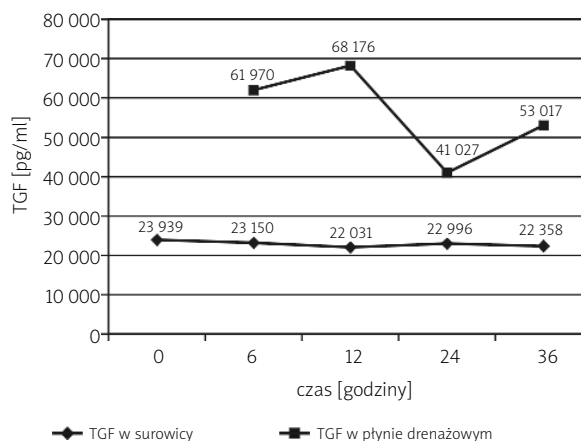


Ryc. 4. Średnie stężenie CRP w surowicy i płynie drenażowym w ocenianych odstępach czasowych.

Fig. 4. Mean plasma and drainage fluid concentration of CRP at predefined time points.

Podobna była także dynamika zmian IL-6 i IL-8, których stężenie w surowicy po operacji ulegało niewielkim zmianom. Właściwie zmiany dotyczą głównie stężenia IL-6, której wartości wzrosły w ciągu 36 godz. o 1498 pg/ml. Nie zauważono zmian stężenia IL-8 w surowicy w oznaczonym okresie pooperacyjnym, aczkolwiek zauważalny jest niewielki wzrost po operacji. W płynie drenażowym oznaczane stężenia obu cytokin były wielokrotnie wyższe niż w surowicy, a najwyższe wartości tych cytokin oznaczono w 24. godz. po operacji (ryc. 1–2).

Średnie stężenie TGF- β w surowicy w badanym czasie utrzymywało się na podobnym poziomie (ryc. 3).



Ryc. 3. Średnie stężenie TGF- β w surowicy i płynie drenażowym w ocenianych odstępach czasowych.

Fig. 3. Mean plasma and drainage fluid concentration of TGF- β at predefined time points.

Średnie stężenie TGF- β w płynie drenażowym było znacznie wyższe niż w surowicy, zauważalny jest spadek stężenia między 12. a 24. godz., po czym następuje ponowny wzrost wartości (ryc. 3.).

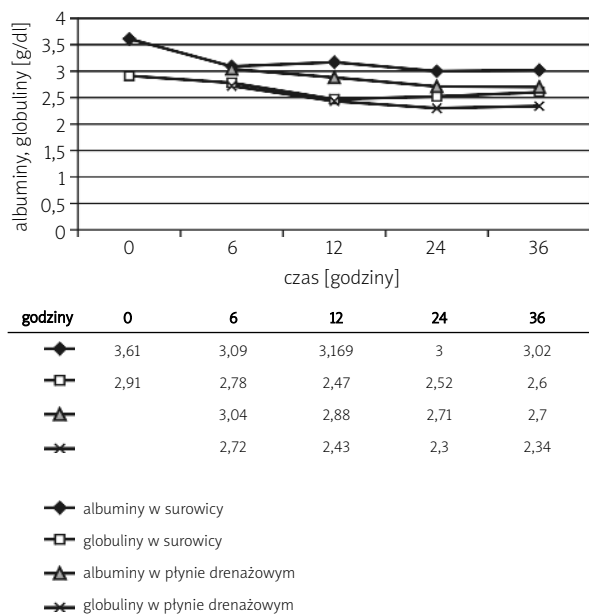
Średnie stężenie CRP w surowicy wykazuje tendencję wzrostową w czasie, najwyższe wartości były w 36. godz. (ryc. 4.). Rozpatrując przebieg zmian wartości stężenia CRP w płynie drenażowym, można zauważyć stabilność tego parametru w przebiegu funkcji czasu.

Wykonana jednoczynnikowa analiza wariancji wykazała, że w odniesieniu do czynnika czasu jedynie wartości opisujące stężenie albumin w surowicy były statystycznie istotnie zróżnicowane ($p=0,001$). Wartości stężenia globulin w surowicy oraz albumin i globulin w płynie drenażowym uległy natomiast zmianom w niewielkim zakresie, niemniej jednak wykazywały tendencję malejącą w czasie po operacji (ryc. 5.).

Wykazano, że średnie stężenie COMP badane w surowicy i płynie drenażowym było wyraźnie zróżnicowane, oznaczane w płynie drenażowym stężenie COMP było wielokrotnie wyższe, narastało stopniowo w czasie po operacji, najwyższe wartości oznaczono w 24. godz., a następnie stwierdzono spadek stężenia (ryc. 6.). W surowicy zauważono tendencję malejącą stężenia COMP, przy czym odwrotnie niż w płynie drenażowym między 24. a 36. godz. następowało zwiększenie jego stężenia.

Zmiany w wartościach stężenia anty-CCP wykazano tylko w płynie drenażowym.

Przedstawiono zmiany stężenia przeciwciał anty-CCP w płynie drenażowym i porównano je ze zmianami stężenia COMP również w płynie drenażowym. W przeciwieństwie do stężenia COMP stężenie anty-CCP



Ryc. 5. Średnie stężenie albumin i globulin w surowicy i płynie drenażowym w zależności od czasu.
Fig. 5. The time course of the mean values of the albumins and globulins in plasma and drainage fluid.

zmniejszało się w czasie po operacji, chociaż zauważalny jest wzrost między 24. a 36. godz. (ryc. 7.).

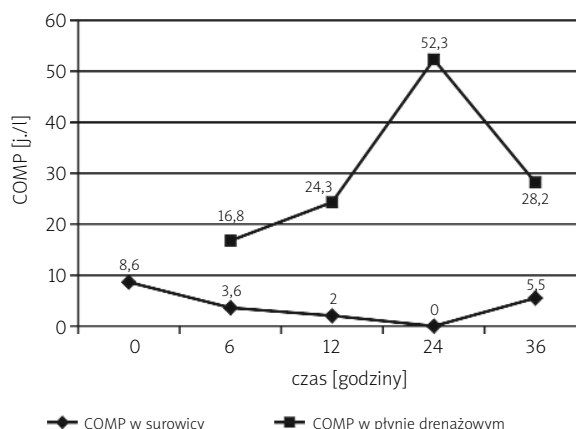
Dyskusja

Uzyskane wyniki wykazały wyraźne zróżnicowanie w stężeniu cytokin, CRP i COMP oznaczanych w surowicy i płynie drenażowym. We wszystkich przypadkach, z wyjątkiem stężenia CRP, stężenie wymienionych parametrów w płynie drenażowym było wielokrotnie zwiększone. Ponadto stwierdzono podobną dynamikę zmian oznaczanych w płynie drenażowym następujących parametrów – IL-6, IL-8, COMP, natomiast wartości stężeń TGF-β i przeciwciał anti-CCP w płynie drenażowym miały podobną dynamikę zmian i jednocześnie odwrotną do przedstawionych wyżej parametrów, oznaczanych również w płynie drenażowym.

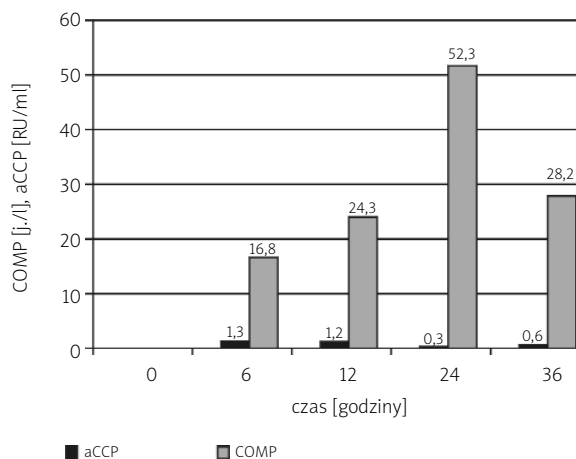
Zauważalne były niewielkie zmiany stężenia badanych parametrów w surowicy, a wyjątek stanowiło stężenie CRP, którego wartości stopniowo rosły w okresie pooperacyjnym.

Analizując przebieg średnich IL-6 i IL-8 i COMP, wykazano, że najwyższe wartości parametry te osiągały w 24. godz. po operacji, co mogło być odzwierciedleniem intensywności miejscowej odpowiedzi zapalnej.

Przedstawione w badaniu średnie stężenia IL-6 i TGF-β w surowicy (ryc. 1., 3.) są wielokrotnie większe,



Ryc. 6. Średnie stężenie COMP w surowicy i płynie drenażowym w ustalonych odstępach czasu.
Fig. 6. Mean plasma and drainage fluid concentration of COMP at predefined time points.



Ryc. 7. Średnie stężenie COMP i przeciwciał anti-CCP w płynie drenażowym w ustalonych odstępach czasu.
Fig. 7. Mean plasma and drainage fluid concentration of COMP and anti-CCP antibodies at predefined time points.

co – jak sądzą autorzy i co potwierdzają inne badania – należy wiązać z obecnością przewlekłego stanu zapalnego [15], połączonego z urazem operacyjnym. Za istotnym wpływem urazu operacyjnego na stężenie IL-6 przemawiają uzyskane przez Andresa wyniki, pokazujące 10-krotny wzrost stężenia IL-6 u pacjentów po operacji założenia endoprotezy kolana [16]. Uzyskane wyniki potwierdzają kluczową rolę IL-6 i TGF-β w patogenezie RZS, polegającą m.in. na umożliwieniu migracji limfocytów do błony maziowej stawów oraz jej udziału w procesie degradacji stawów [17–20]. Wysokie stężenia IL-6

i TGF- β można więc uznać za wskaźnik stopnia uszkodzenia stawów, czego potwierdzeniem była konieczność leczenia operacyjnego.

Wszystkie uzyskane wartości stężeń IL-6 w płynie drenażowym były znacznie większe niż wartości oznaczane we krwi. Największe natężenie wzrostu zauważono między 6. a 24. godz. po operacji, co przemawiałoby za nasileniem miejscowej odpowiedzi zapalnej. Potwierdziły to również wyniki stężenia IL-8, uwalnianej głównie przez monocyty i komórki śródbłonna w odpowiedzi na stymulację zapalną. O jej zasadniczo miejscowym działaniu świadczą uzyskane bardzo wysokie jej stężenia w płynie drenażowym. Podobne wyniki znaczącego wzrostu obu cytokin w płynie drenażowym uzyskali Southern i wsp. [21]. W płynie drenażowym stężenie TGF- β było prawie 3-krotnie większe niż we krwi, zauważono spadek między 12. a 24. godz., pokrywający się z czasem narastania stężeń cytokin prozapalnych.

Wykazane wysokie stężenia IL-8 w płynie drenażowym w porównaniu ze stężeniem w surowicy należy uważać za potwierdzenie jej udziału w miejscowej odpowiedzi zapalnej.

W okresie pooperacyjnym, począwszy od 6. godz., stężenie CRP w surowicy narasta i ma najwyższe wartości w 36. godz. (74,6 mg/l), a więc zwiększa się 4-krotnie, przy czym czas był czynnikiem różnicującym te wartości ($p < 0,01$). Biorąc pod uwagę, że u żadnego z badanych nie stwierdzono objawów infekcji, należy taki wzrost stężenia CRP tłumaczyć jego rolą w odpowiedzi zapalnej na uraz operacyjny.

Przeciwciała przeciwko CCP są swoistym i czułym markerem wczesnego RZS (zwłaszcza w grupie przypadków RF-IgM-negatywnych), charakteryzują podgrupę wczesnego, aktywnego, z gorszym rokowaniem RZS i powinny być włączone do kryterium serologicznego diagnostyki RZS jako marker serologiczny uzupełniający (obok RF-IgM).

Brak jednoznacznych badań dotyczących dynamiki poziomów przeciwciał anti-CCP – naturalnej (tj. zgodnej z aktywnością choroby) oraz pod wpływem terapii lekowej. Z niepublikowanych danych (Rell-Bakalarska i wsp.) można wnioskować, iż przeciwciała anti-CCP należą do grupy przeciwciał o małej dynamice poziomów – podobnie jak np. RF-IgM. Potwierdzają to przedstawione przez Bąkowską i wsp. wyniki badań, opisujące niewielką dynamikę poziomów przeciwciał antykeratynowych (AKA) (do puli których należą przeciwciała anti-CCP) w stanach pooperacyjnych [22]. W prezentowanych przez autorów pracy badaniach czas był czynnikiem różnicującym w odniesieniu do wartości stężeń wartości COMP w surowicy ($p < 0,01$) oraz COMP i anti-CCP w płynie drenażowym ($p < 0,05$).

W prezentowanych przypadkach analizy poziomów przeciwciał anti-CCP nie wykazano różnic w ich stęże-

niu w surowicy, które wynosiło średnio 1,8 RU/ml. Zaobserwowano natomiast dużą dynamikę poziomów COMP, oznaczanych w płynie drenażowym, tj. początkowy wzrost do bardzo wysokich wartości i spadek po 36 godz. od zabiegu.

COMP jest uważane przez wielu autorów za bardzo czuły wskaźnik degradacji chrząstki stawowej, którego poziomy korelują z aktywnością i natężeniem procesów destrukcji chrząstek (wyrażonym wczesnym występowaniem nadżerek oraz takimi parametrami, jak OB, poziomy CRP, α 2-globulin czy zespolone wskaźniki aktywności choroby) [23].

Stężenia COMP są z reguły podwyższone w ciężkim, aktywnym RZS, przebiegającym z wczesnym pojawieniem się nadżerek [24], co potwierdzają otrzymane wyniki stężeń oraz fakt, że wartość sumarycznego wskaźnika oceny choroby w danym momencie dla badanej grupy pacjentów wynosiła średnio 4,77. Uzyskane wysokie stężenia COMP w płynie drenażowym mogły być rezultatem zaawansowanych zmian destrukcyjnych w operowanych stawach oraz stymulacji mediatorów zapalnych, powodujących ich wzmożoną syntezę ze zmienionych zapalnie tkanek, a także prawdopodobnie wskutek ich uwolnienia ze zmienionej błony maziowej. Prawdopodobnym powodem wzrostu stężenia COMP w surowicy między 24. a 36. godz. była ich wzmożona synteza w wątrobie, będąca częścią systemowej odpowiedzi zapalnej na uraz operacyjny. Wydaje się, że następczy spadek stężenia COMP w płynie drenażowym można traktować jako jeden ze wskaźników prognostycznych procesu gojenia się ran pooperacyjnych.

Podsumowując, u pacjentów z przewlekłą chorobą zapalną o podłożu autoimmunologicznym, wyjściowe stężenie cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych było wysokie. Uraz spowodowany zabiegiem operacyjnym w pierwszych 36. godz. po operacji wyzwała przewagę odpowiedzi miejscowej, o czym świadczą wielokrotnie wyższe wartości parametrów opisanych w badaniu.

Piśmiennictwo

1. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990; 265: 621-636.
2. Calcagni E, Elenkov I. Stress system activity, innate and T helper cytokines, and susceptibility to immune-related diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1069: 62-76.
3. Abou-Raya S, Abou-Raya A, Naim A, Abuelkheir H. Chronic inflammatory autoimmune disorders and atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1107: 56-67.
4. Haffner SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 97 (2A): 3A-11A.
5. Kowalski M. *Immunologia kliniczna*. Mediton Oficyna Wydawnicza, Łódź 2000; 1-32.

6. Li MO, Wan YY, Sanjabi S, et al. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 99-146.
7. Kraggsbejerg P, Holmberg H, Vikerfors T. Serum concentrations of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha, and C-reactive protein in patients undergoing major operations. *Eur J Surg* 1995; 161: 17-22.
8. Larsson E, Müssener A, Heinegård D, et al. Increased serum levels of cartilage oligomeric matrix protein and bone sialoprotein in rats with collagen arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1258-1261.
9. Vingsbo-Lundberg C, Saxne T, Olsson H, Holmdahl R. Increased serum levels of cartilage oligomeric matrix protein in chronic erosive arthritis in rats. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 544-550.
10. Clark AG, Jordan JM, Vilim V, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects osteoarthritis presence and severity: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2356-2364.
11. Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, et al. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1079-1084.
12. Berglin E, Johansson T, Sundin U, et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 453-458.
13. Taga T, Kishimoto T. gp 130 and the interleukin-6 family of cytokines. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 797-819.
14. Kotake S, Sato K, Kim KJ, et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 88-95.
15. Klimiuk AP, Sierakowski S, Gińdzieńska-Sieškiewicz E, Chwiećko J. Przydatność oznaczania w surowicy krwi stężeń interleukiny 6 (IL-6), metaloproteinaz i ich tkankowych inhibitorów w ocenie aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2005; 43: 239-242.
16. Andres BM, Taub DD, Gurkan I, Wenz JF. Postoperative fever after total knee arthroplasty: the role of cytokines. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 415: 221-231.
17. Klimiuk PA, Sierakowski S. Cytokiny w reumatoidalnym zapaleniu stawów. I. Cytokiny prozapalne. *Pol Merk Lek* 2001; 11: 510-513.
18. Jikko A, Wakisaka T, Iwamoto M, et al. Effects of interleukin-6 on proliferation and proteoglycan metabolism in articular chondrocyte cultures. *Cell Biol Int* 1998; 22: 615-621.
19. Szekanecz Z, Haines GK, Harlow LA, et al. Increased synovial expression of transforming growth factor (TGF)-beta receptor endoglin and TGF-beta 1 in rheumatoid arthritis: possible interactions in the pathogenesis of the disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 76: 187-194.
20. Cho ML, Min SY, Chang SH, et al. Transforming growth factor beta 1 (TGF-beta1) down-regulates TNFalpha-induced RANTES production in rheumatoid synovial fibroblasts through NF-kappaB-mediated transcriptional repression. *Immunol Lett* 2006; 105: 159-166.
21. Southern EP, Huo MH, Mehta JR, et al. Unwashed wound drainage blood. *Clin Orthop Rel Res* 1995; 320: 235-246.
22. Bąkowska A, Klimiuk PA. Antikeratin antibodies in serum and in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 24: 25.
23. Ballou SP, Kushner I. Laboratory evaluation of inflammation. In: *Textbook of rheumatology*, Kelly WN, Harris S, Ruddy S, Sledge CB. 5 ed. W.B. Sanders Company, Philadelphia 1970; 700.
24. Skoumal S, Kolarz G, Klinger A, et al. Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP). A predicting factor and a valuable parameter for disease management in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (suppl.): 93.