

Jacek Jawień

**HUMORALNA ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA NA URAZ
TKANKI U CZŁOWIEKA, ZE SZCZEGÓLNYM
UWZGLĘDNIENIEM IMMUNOGLOBULINY E**

Praca na stopień doktora nauk medycznych

II Katedra Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Kierownik Katedry i Promotor pracy :
Prof. dr hab. Andrzej Szczeklik

Kraków 1994

Bibl. Medyczna CM-UJ



1816095380

Mojemu Nauczycielowi

*Panu Profesorowi
Andrzejowi Szczeklikiowi*

*składam serdeczne podziękowanie
za inspirację oraz umożliwienie mi przeprowadzenia badań,
za cierpliwość i życzliwość w trakcie ich realizacji,
oraz za cenne rady w przygotowywaniu tej pracy.*

SPIS TREŚCI

1 Założenia pracy	5
2 Wprowadzenie	7
2.1 Immunoglobulina E	7
2.2 Regulacja wytwarzania IgE	10
2.3 Subpopulacje limfocytów pomocniczych u człowieka	11
2.4 Atopia	12
2.5 Receptory dla IgE	13
2.6 Mastocyty oraz ich aktywacja	14
2.7 Eozynofile	16
2.8 Immunoglobulina G 4	17
2.9 Autoprzeciwciała anty - IgE	18
2.10 Cytokiny związane z produkcją IgE	19
2.11 Białka ostrej fazy	21
2.12 Wpływ urazu na ustrój	23
2.13 Operacje kardiochirurgiczne	24
2.14 Zawał okołoperacyjny mięśnia serca	25
3 Cele pracy	28
4 Chorzy i metody badania	30
4.1 Badane grupy	30
4.2 Metody	32

4.3 Opracowanie statystyczne	34
5 Wyniki	36
5.1 Immunoglobuliny : E, G, A i M	36
5.2 Eozynofilia bezwzględna	44
5.3 IgG4, anty-IgE i swoiste IgE	46
5.4 Interleukiny : 4 i 6, interferon gamma i α_1 - antytrypsyna	52
5.5 Wysokoselektywny rozdział IgE z immunoblottingiem	55
6 Dyskusja	57
7 Wnioski	67
8 Streszczenie	69
9 Piśmiennictwo	71

Rozdział 1

ZAŁOŻENIA PRACY

Immunoglobulina E jest jedną z pięciu klas immunoglobulin opisywanych w organizmie człowieka. Stanowi ona tylko śladową część całkowitej ilości przeciwciał, ale jej działanie jest silnie wzmacniane poprzez aktywację dwóch typów receptorów, z którymi się łączy [16]. IgE i jej receptory stanowią główne składniki systemu reagujących ze sobą białek, zwanego "siecią IgE" [149]. Ochronia ona ssaki w zakażeniach pasożytniczych, jak również odgrywa kluczową rolę w chorobach alergicznych.

Bezpośrednim punktem wyjścia poniższej pracy były rezultaty badań prowadzonych w II Katedrze Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie przez Prof. dr hab. Andrzeja Szczeklika i wsp., opublikowane w 1988 roku [153], w których opisano zastanawiające zjawisko zmiany poziomu surowiczego immunoglobuliny E w pierwszych trzech tygodniach po wystąpieniu zawału serca. U większości pacjentów obserwowany był statystycznie znamienne wzrost poziomu IgE w kolejnych dniach po zawale, który osiągał szczyt w 5 dobie. Następnie wartości IgE stopniowo wracały do stanu wyjściowego, choć u niektórych chorych pozostawały na podwyższonym poziomie jeszcze po trzecim tygodniu. Zaobserwowano także, że u chorych z wysokimi wyjściowymi poziomami IgE występowało mniej powikłań pozawałowych [152].

Zjawisko to niewątpliwie zasługiwało na dalsze badania, tym bardziej, że wkrótce potem pojawiły się pojedyncze doniesienia opisujące podobną odpowiedź immunoglobuliny E w innych stanach patologicznych, jak zator płuc [154] i uszkodzenia urazowe [39]. Ta ostatnia praca była przedstawiana na 103 Sesji Naukowej Towarzystwa Chirurgicznego Stanów Południowych USA, odbywającej się w Hot Springs, Wirginia w grudniu 1991 roku. W toku dyskusji podniesiono wówczas szereg kwestii, na które nie znaleziono wtedy odpowiedzi. Były to :

1. Dokładny opis w czasie dynamiki zmian IgE.
2. Konieczność podjęcia badań prospektywnych, dzięki którym znane byłyby poziomy wyjściowe IgE przed urazem.
3. Zbadanie zachowania się pozostałych immunoglobulin.
4. Bliższe wyjaśnienie mechanizmu powyższego zjawiska.

Planując poniższą pracę, starałem się znaleźć odpowiedź na te pytania.

Aby zbadać dokładnie opisane wyżej zjawisko u człowieka, wybrałem model, w którym rolę urazu spełnia operacja chirurgiczna. Taki model pozwala bowiem poznać poziomy badanych czynników przed urazem (badanie prospektywne), a także pozwala na dokonanie dokładnego opisu w czasie dynamiki zmian stężeń IgE.

Ponadto, starałem się oznaczyć poziomy surowicze szeregu czynników związanych z IgE, przez co pragnąłem przybliżyć mechanizm opisywanego zjawiska.

Działania te zmierzały do zbadania nowej, nie opisywanej dotąd roli immunoglobuliny E w organizmie człowieka.

Rozdział 2

WPROWADZENIE

2.1 IMMUNOGLOBULINA E

Immunoglobulina E została odkryta w organizmie człowieka jako ostatnia z pięciu klas immunoglobulin, w roku 1967, przez dwie niezależne grupy badawcze : K. Ishizaka i T. Ishizaka [60, 61] oraz S.G.O. Johanssona, H. Bennicha i T. Berga [74, 75, 76].

O jej istnieniu wiedziano jednak już wcześniej - w roku 1921 bowiem wykonano po raz pierwszy próbę, nazwaną później od nazwisk odkrywców reakcją Prausnitza - Küstnera. Istota tej próby jest oparta na fakcie, że przeciwciała IgE można wykryć w surowicy osobnika nadwrażliwego, wstrzykując niewielką ilość jego surowicy śródskórnemu osobnikowi zdrowemu, w 24 - 48 h później wprowadzając w to miejsce swoisty antygen. Mastocyty skóry osobnika zdrowego adsorbują przeciwciała na swojej powierzchni; po ok. 20 min od wprowadzenia swoistego antygeny tworzy się rumień. Reakcja ta jest niezwykle czuła i wykrywa około 10-30 μg przeciwciała/ml [39, 67].

Immunoglobulinę E nazywano dawniej "reaginą" lub przeciwciałem homocytotropowym - gdyż łączy się preferencyjnie z mastocytami tego samego gatunku.

Immunoglobulina E występuje w organizmie człowieka w znikomych ilościach, rzędu 0.001% całości immunoglobulin [39, 91, 92]. Jest ona zatem śladowym białkiem w surowicy.

Poziom IgE w organizmie człowieka jest podwyższony w atopii, w zakażeniach pasożytniczych i wirusowych, w ostrej reakcji przeszczep - przeciw - biorcy [33, 135, 137], w chorobach autoimmunizacyjnych, w niektórych pierwotnych niedoborach immunologicznych [20], w zespole hipereozynofilowym, w szpiczaku IgE oraz podczas leczenia immunosupresyjnego [62].

IgE jest zbudowana z 2 łańcuchów ciężkich i 2 łańcuchów lekkich. Łańcuch ciężki IgE, w odróżnieniu od innych immunoglobulin, ma 5 obszarów. Jego fragment Fc składa się z trzech obszarów (C2, C3 i C4).

IgE ma masę cząsteczkową około 190 000 daltonów i zawiera 12% węglowodanów. IgE jest białkiem ciepłochwiejnym i ogrzewana w temperaturze 56°C przez 2 - 4 h traci zdolność wywoływania reakcji alergicznej, lecz nie traci możliwości łączenia się z antygenem. Ogrzanie niszczy więc fragment Fc, nie niszcząc fragmentu Fab. IgE zaczepia się przez fragment Fc do komórek bogatych w mediatory reakcji alergicznej, odgrywając decydującą rolę w wyzwaniu tej reakcji.

Stężenie IgE w surowicy wyraża się albo w ng, albo w jednostkach międzynarodowych (IU). 1 IU odpowiada 2,4 ng.

Immunoglobulina E spełnia w organizmie wyraźnie sprecyzowaną rolę odpornościową : przeciwpasożytniczą.

IgE uczestniczy ponadto u części populacji w reakcji nadwrażliwości typu anafilaktycznego. Immunoglobuliny tej klasy wiążąc się z odpowiednimi

receptorami FcεRI na komórkach tucznych, wywołują po związaniu antygeny degranulację tych komórek, co leży u podstaw anafilaksji.

IgE jest wytwarzana przez plazmocyty, znajdujące się w dużej ilości w błonach śluzowych dróg oddechowych oraz przewodu pokarmowego i w regionalnych węzłach chłonnych [130]. Produkowany IgE najpierw uczula lokalne mastocyty. "Przelanie się" IgE powoduje jego wejście do krążenia i wiązanie ze swoistymi receptorami zarówno na krążących bazofilach, jak i na przyczepionych do tkanek mastocytach w całym organizmie [126].

Termin "alergia" wprowadzony przez C. von Pirqueta w 1906 roku (z greckiego : *allos* - inny, *ergos* - praca, reakcja), pierwotnie oznaczał zmienioną odczynowość organizmu na antygen podany powtórnie. Z czasem zaczęto używać go w węższym znaczeniu, jako synonim nadwrażliwości [151]. U podstaw nadwrażliwości typu I (wg. Gella i Coombsa) leży nadprodukcja IgE w odpowiedzi na pospolite antygeny. Jednakże predyspozycja do alergii wynika z interakcji pomiędzy czynnikami genetycznymi a środowiskowymi. Najczęstszymi chorobami alergicznymi są : astma oskrzelowa, katar sienny, atopowe zapalenie skóry i alergie pokarmowe; najniebezpieczniejszy jest wstrząs anafilaktyczny, zwykle prowokowany użądleniem przez owady lub parenteralnym podaniem leków. Alergia, w takiej czy innej formie, dotyczy więcej niż 20% populacji i alarmujący wzrost jej występowania w ciągu minionej dekady doprowadził do jej określenia jako "choroby środowiskowej numer jeden" [149].

Rozkład poziomu IgE w populacji jest log-normalny, ze średnią wartością geometryczną u ludzi dorosłych około 36 IU/ml w Polsce, w USA - 32 IU/ml [131], w Nowej Zelandii - 39 IU/ml. Na osobniczy poziom IgE wpływają : wiek, płeć oraz stan atopowy [10].

2.2 REGULACJA WYTWARZANIA IgE

System przeciwciał IgE należy do najbardziej skomplikowanych w mechanizmie odporności immunologicznej [127, 162]. Jak już wspomniano, IgE spełnia główną rolę w obronie przeciwko pasożytom [82, 126]. Robaki pasożytnicze rezydujące w jelitach uwalniają rozpuszczalne alergeny, które stymulują odpowiedź ze strony IgE w związanej z jelitami tkance limfoidalnej. Mastocyty są uczulane przez IgE i migrują do błony śluzowej jelit, gdzie uwalniają mediatory, które ściągają IgG, komplement, eozynofile i neutrofile. Te z kolei mogą na drodze różnych mechanizmów zabijać opłaszczone przez IgE i IgG robaki.

Około 1/3 ludzi na świecie jest zakażona robakami pasożytniczymi; przypuszcza się, że infekcje pasożytnicze stanowiły pierwotny czynnik ewolucyjny, który zainicjował powstanie IgE. Alergia zaś jest przejawem patologicznego wykorzystania przeciwciał klasy IgE.

Indukcja syntezy IgE w ludzkich limfocytach B wymaga obecności dwóch sygnałów [36, 57, 65, 133, 141]. Pierwszym z nich jest interleukina 4 (IL-4). Drugi sygnał może być dostarczany przez limfocyty T lub infekcję wirusem Epstein-Barr lub też bezpośrednio pobudzenie swoistymi przeciwciałami antygeny CD40 - powierzchniowej glikoproteiny, obecnej na wszystkich ludzkich limfocytach B.

Działanie IL-4 jest promowane przez IL-5 i IL-6, a hamowane przez interferon alfa (IFN- α), interferon gamma (IFN- γ), prostaglandynę E₂ (PGE₂) i IL-10 [116, 125, 160].

Genetyczna kontrola wytwarzania IgE obejmuje 3 loci genowe. Zdolność do niewielkiej produkcji immunoglobuliny E jest cechą autosomalną dominującą, a do dużej produkcji tej immunoglobuliny - cechą autosomalną recesywną [127].

Hormony mogą również odgrywać ważną rolę w regulacji syntezy IgE [66, 89, 161].

Czynniki neuroendokrynne nie tylko regulują efektorową fazę alergii, ale także bezpośrednio wpływają na mechanizmy prowadzące do syntezy IgE [3, 25]. Fizjologiczne stężenie peptydów neuroendokrynych, takich jak kortykotropina (ACTH), zwiększa syntezę IgE *in vitro*, podczas gdy wysokie, "farmakologiczne" dawki, hamują ją.

2.3 SUBPOPULACJE LIMFOCYTÓW POMOCNICZYCH T

Zebrano dotychczas wiele dowodów na istnienie dwóch podzbiorów ludzkich limfocytów pomocniczych T : Th1 i Th2, podobnych do opisanych dla mysich komórek T [128, 129]. Ludzkie komórki Th1 rozwijają się w odpowiedzi na bakterie i wirusy, są cytolityczne i nie prowadzą do produkcji IgE. Z kolei ludzkie komórki Th2 rozwijają się w odpowiedzi na alergeny i składniki ciała robaków, nie mają potencjału cytolitycznego i prowadzą do produkcji IgM, IgG, IgA oraz IgE.

Przypuszcza się, że w atopii szczególnie dobrze rozwinięta jest populacja limfocytów Th2. Opisywane wyżej populacje limfocytów różnią się czynnościowo. Limfocyty Th1 wydzielają IL-2, IL-3, limfotoksynę oraz IFN- γ i mają wybitny udział we wspomaganiu odpowiedzi typu komórkowego, natomiast limfocyty Th2 produkują IL-4 i IL-5, będące czynnikami wzrostu i różnicowania limfocytów B, a także IL-3 i IL-6 i wspomagają głównie odpowiedź humoralną. Poznanie subpopulacji limfocytów Th, różniących się wachlarzem wydzielanych cytokin, pozwala na głębsze zrozumienie obserwowanego od dawna pewnego antagonizmu pomiędzy odpowiedzią typu komórkowego i humoralnego. Optymalnemu rozwojowi odpowiedzi typu komórkowego towarzyszy bowiem na ogół brak

odpowiedzi typu humoralnego i na odwrót. Najprawdopodobniej wydzielany przez limfocyty Th1 interferon gamma hamuje proliferację i czynność limfocytów Th2, zaś uwalniana przez limfocyty Th2 interleukina 10 hamuje produkcję cytokin przez limfocyty Th1 [17].

2.4 ATOPIA

Pojęcie atopii zostało wprowadzone do medycyny przez Coca i Cooke'a w 1923 roku [30]. "Atopia" (z jęz. greckiego - dziwaczna choroba) oznacza szczególną predyspozycję do chorobliwego reagowania na styczność z pospolitymi substancjami otaczającego środowiska, nieszkodliwymi dla większości ludzi. Cechuje ją zdolność do nadmiernej syntezy przeciwciał IgE w odpowiedzi na ekspozycję na alergen. Predyspozycja ta wydaje się wynikać z defektu szeregu mechanizmów, które składają się na tzw. "rys atopowy" [121, 175]. Atopia zdaje się być związana z chromosomem 11q [32], a do jej rozwoju usposabia nadmierna przepuszczalność błon śluzowych i brak ochronnego wpływu immunoglobuliny A, która w warunkach fizjologicznych ułatwia eliminację antygenów.

Dla chorób atopowych charakterystyczna jest :

- 1) obecność wysokiego poziomu przeciwciał klasy IgE,
- 2) występowanie gwałtownej reakcji w wyniku kolejnej ekspozycji na względnie "normalny" poziom alergenu,
- 3) częsty związek z innymi formami schorzeń atopowych ("polialergie") i tendencja rodzinna do ich występowania.

Choroby atopowe są niezwykle rozpowszechnione i sądzić należy, że częstość ich występowania będzie narastała na skutek wprowadzania coraz to nowych związków chemicznych - "chemizacji" życia codziennego, oraz postępującego

zanieczyszczenia różnymi związkami chemicznymi środowiska naturalnego człowieka. "Choroby atopowe są ceną, jaką bogate społeczeństwa muszą płacić za zniknięcie plagi chorób pasożytniczych" [121].

2.5 RECEPTORY DLA IGE

Receptor o wysokim powinowactwie, $Fc\epsilon RI$, występujący na powierzchni komórek tucznych i bazofilów, jest zbudowany z czterech łańcuchów : α , β i dwóch łańcuchów γ połączonych wiązaniem dwusiarczkowym [16]. Łańcuch α ma powinowactwo do fragmentu $Fc\epsilon$ i znajduje się na powierzchni komórki [114, 126]. Receptor ten wiąże się z dalszą częścią łańcucha IgE - z domenami $C\epsilon H2$ i/lub $C\epsilon H3$ [109, 110, 163].

Geny dla podjednostek α i γ dla receptora dla IgE są umiejscowione na chromosomie 1q23 [88]. Podjednostka β zaś jest kodowana przez gen na chromosomie 11q13, który jest w bliskim sąsiedztwie z genem związanym z atopią [136].

Z chwilą gdy ulokowane na powierzchni komórek IgE połączą się z antygenem, np. alergenem, receptor $Fc\epsilon RI$ indukuje uwolnienie z komórek tucznych i bazofilów mediatorów reakcji alergicznej, zwanej reakcją anafilaktyczną lub anafilaksją. Bazofil ludzki za pomocą receptorów wiąże na swojej powierzchni 10 000 - 40 000 cząsteczek IgE, a maksymalna zdolność tego wiązania wynosi 40 000 - 90 000.

Receptor o niskim powinowactwie, $Fc\epsilon RII$ (CD23), występuje na powierzchni limfocytów B, limfocytów T, monocytów, makrofagów, płytek krwi, eozynofili i komórek dendrytycznych (Langerhansa) [173]. Zbudowany jest z pojedynczego

łańcucha polipeptydowego o m.c. 45 000 daltonów. W przeciwieństwie do FcεRI, należy on do prymitywnej nadrodziny lektyn zwierzęcych i w odróżnieniu od olbrzymiej większości białek błonowych odznacza się tak zwaną "odwrotną orientacją" - mając odcinek C - końcowy na zewnątrz komórki i odcinek N - końcowy w cytoplazmie. Istnieją dwie odmiany receptora: FcεRIIa i FcεRIIb. Pierwsza występuje tylko na limfocytach B, a druga na monocytach, makrofagach, eozynofilach, płytkach krwi, komórkach Langerhansa oraz na limfocytach B i T. Ekspresja FcεRIIb wymaga indukcji przez interleukinę 4. FcεRIIb obecny na monocytach, makrofagach, eozynofilach i płytkach krwi uczestniczy razem z IgE w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał, skierowanej przeciwko pasożytom [126]. Wiązanie się immunoglobuliny E z FcεRII przekazuje plazmocytom sygnał zmniejszający produkcję IgE [37, 100, 126, 173].

Cechą charakterystyczną receptora FcεRII jest degradacja (autoproteolityczna) i uwalnianie do środowiska rozpuszczalnych fragmentów (sCD23), które mają zdolność do wiązania IgE.

Z kolei w "sieci IgE" receptorem dla rozpuszczalnego fragmentu sCD23 jest receptor dla składowej dopełniacza C3d, o nazwie CR2 (CD21), będący glikoproteina o m.c. 140 tys. daltonów [149]. CR2 jest wysoko glikozylowanym białkiem błonowym znajdującym się na limfocytach B, na części limfocytów T i bazofilach. Obecnie jest on uważany za ogniwo pomiędzy układem dopełniacza a przeciwciałami.

2.6 MASTOCYTY ORAZ ICH AKTYWACJA

Mastocyt (komórka tuczna) jest kluczem do zrozumienia fizjopatologii reakcji alergicznej. Został on po raz pierwszy opisany w 1877 roku przez Paula Ehrlicha.

Komórki tuczne znajdują się wszędzie tam, gdzie nagromadzona jest tkanka łączna i prawdopodobnie tam też powstają [121].

Ostatnio wykazano, że u człowieka, podobnie jak u gryzoni, występują dwie populacje komórek tucznych, które różnią się obecnością w ziarnistościach obojętnych proteaz: chymazy i tryptazy. Komórki tuczne, które zawierają wyłącznie tryptazę, mają wiele cech podobnych do komórek tucznych błon śluzowych u gryzoni. Zaś mastocyty mające w strukturze ziarnistości chymazę i tryptazę mają cechy charakterystyczne mastocytów tkanki łącznej gryzoni [127, 128].

Komórki tuczne są gęsto rozlokowane wokół kapilar, a także pozostają w bliskim związku z włóknami nerwowymi [168]. Mogą one przyłączać wiele setek tysięcy cząsteczek IgE [125]. Co jest szczególnie interesujące, synteza IgE może być także indukowana przez mastocyty i bazofile [46].

Aktywacja omawianych komórek następuje wtedy, gdy dwuwartościowy antygen wiąże fragmenty Fab dwóch swoistych przeciwciał IgE. Takie krzyżowe wiązanie receptora Fc ϵ 1 stymuluje degranulację.

Mediatory preformowane w ziarnistościach, to :

- 1) aminy : histamina, serotonina
- 2) czynniki chemotaktyczne: czynnik chemotaktyczny dla eozynofiliów (ECF-A), czynnik chemotaktyczny dla neutrofilów (NCF-A),
- 3) enzymy :
 - a. kwaśne hydrolazy: arylosulfataza, β -heksozaminidaza, β -glukuronidaza, β -galaktozydaza
 - b. obojętne proteazy : tryptaza, chymaza
 - c. enzymy utleniające: peroksydaza, dysmutaza nadtlenkowa
 - d. kininogenaza
- 4) proteoglikany : heparyna, siarczan chondroityny.

Mediatory generowane *de novo*, to : metabolity kwasu arachidonowego - leukotrieny, prostaglandyny i tromboksany, lipoksyny oraz czynnik aktywujący płytki (PAF).

Mastocyty są także źródłem cytokin, takich jak : IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, czynnik stymulujący powstawanie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF), interferon gamma (IFN- γ) i czynnik martwicy nowotworowej (TNF- α) [52, 119].

Komórki tuczne z różnych tkanek mogą mieć różne histochemiczne, chemiczne i czynnościowe właściwości [14, 27]. Są one wciągnięte w różnorodne ostre i przewlekłe procesy zapalne, a także w procesy naprawcze z udziałem fibroblastów [19].

Mastocyty są obecnie uważane za ważne ogniwo pomiędzy systemem immunologicznym, endokrynologicznym i nerwowym [155, 168].

2.7 EOZYNOFILE

Eozynofile (granulocyty kwasochłonne) zostały opisane po raz pierwszy przez Jonesa w 1846 roku, a następnie przez P. Ehrlicha w 1897 roku [130], w rozmazach krwi. W dojrzałej postaci, krążący we krwi eozynofil jest komórką o średnicy 10-15 μm , z charakterystycznym dwupłatowym jądrem i licznymi ziarnami, w większości specyficznymi, z gęstym elektronowo rdzeniem, otoczonym jaśniejszą macierzą. Część rdzenną tworzy główne białko zasadowe (major basic protein - MBP) [26, 98, 166, 167].

Mediatory wydzielane przez eozynofile można podzielić na 3 grupy : mediatory ziaren, mediatory błony komórkowej i mediatory produkowane i uwalniane podczas aktywacji. Najistotniejszą rolę odgrywają mediatory ziaren : główne białko zasadowe

(MBP), peroksydaza eozynofilowa (EPO), kationowe białko eozynofilów (ECP) i neurotoksyna eozynofilowa (EDN).

Szereg komórek poprzez swoje mediatory oddziałuje na eozynofile. I tak, IgG - zależna stymulacja wiodłaby do dominującego uwalniania ECP, natomiast IgE - zależna stymulacja prowadziłaby głównie do uwolnienia EPO.

Jak się wydaje, najważniejszą rolą eozynofilów jest udział w zwalczaniu pasożytów. Eozynofile wykorzystują swoje receptory FcεRII i opłaszczają pasożyty poprzez IgE. Wydzielane swoiste białka eozynofilowe są zabójcze dla pasożytów i ich larw. Udziałowi eozynofilów w obronie przeciw pasożytom towarzyszy odpowiedź IgE oraz uczestnictwo komórek tucznych. Reakcje z udziałem komórek tucznych (uwalnianie mediatorów) uzupełniane eozynofilami (uwalnianie mediatorów oraz czynników cytotoksycznych) sprawiają, że lokalna obrona przeciw pasożytom jest bardzo skuteczna [17, 126].

2.8. IMMUNOGLOBULINA G4

Podklasy ludzkiej IgG uczestniczą w funkcji i fizjologicznej regulacji systemu immunologicznego [55]. Podklasa IgG4, alergenowo swoista, bierze udział w reakcjach alergicznych i w odpowiedzi na swoistą immunoterapię. Rola IgG4 pozostaje jednak nadal niejednoznaczna.

Podczas immunoterapii następuje wzrost wszystkich czterech podklas IgG, jakkolwiek podklasa IgG4 wzrasta szybciej niż pozostałe [129]. Przeciwciała nazwane blokującymi, spełniają doniosłą rolę obronną u chorych odczulanych. Swoiste dla alergenu przeciwciała IgG4, według niektórych autorów, odgrywają istotną rolę w patomechanizmie ciężkiej astmy oskrzelowej i być może również ciężkiego wyprysku atopowego.

Można zatem wykryć IgG4 w surowicy u atopików i nieatopików; przeciwciała te są skierowane przeciwko różnym alergenom wziewnym i pokarmowym. Brak jest dotąd przekonujących dowodów na rzecz koncepcji chorobotwórczego działania przeciwciał IgG4, istnieją natomiast uzasadnione powody, aby przypuszczać, że przeciwciała te są dla organizmu korzystne. Według de Wecka [35], przeciwciała IgG4 lub część przeciwciał tej podklasy mogą działać uczulająco wówczas, gdy są wytwarzane w niewielkich ilościach i są związane z błoną komórkową mastocytów i bazofilów, podczas gdy duże ilości wolnych przeciwciał IgG4 może działać blokująco.

Dowodem na niewątpliwe funkcjonalne powiązanie IgG4 z IgE jest fakt, że interleukina 4 indukuje równocześnie syntezę IgE i IgG4 w ludzkich limfocytach B [5, 148].

2.9 AUTOPRZECIWCIAŁA ANTY-IGE

Przeciwciała przeciwko immunoglobulinie E (autoprzeciwciała anty - IgE, w skrócie algE) zostały po raz pierwszy wykryte w surowicy krwi ludzkiej przez Williamsa i Griffithsa w 1972 roku [169]. Przy użyciu krwinek czerwonych opłaszczonych przez trzy rodzaje białek szpiczakowych IgE, autorzy ci zaobserwowali aglutynujące przeciwciała klasy IgM w surowicach chorych.

Wkrótce po początkowym doniesieniu, opisano anty - IgE klasy IgG [77], które reagowały z fragmentem Fc ϵ IgE. Anty - IgE tej klasy stwierdzono u 62% chorych atopowych, 42% chorych z zakażeniami pasożytniczymi i u 11% osób kontrolnych. Przeciwciała algE okazały się być najczęstsze (94%) u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (dermatitis atopica) oraz z innymi chorobami atopowymi, jak astma oskrzelowa [59]. Stwierdzono znamienne wyższe występowanie algE u

chorych z wysokim poziomem IgE, w porównaniu do pacjentów z niskim poziomem IgE [73].

Zauważono, że chorzy na astmę z wysokim stężeniem alE mają lżejszy przebieg choroby niż chorzy z poziomem niskim [84, 106, 151, 172]. Występuje zatem odwrotna zależność pomiędzy mianem alE a ciężkością astmy. Chorzy z wysokim poziomem alE mieli mniejszą nadreaktywność drzewa oskrzelowego na metacholinę niż chorzy z niskim alE. Wyniki te sugerują, że przeciwciała alE odgrywają ochronną rolę w nadreaktywności oskrzeli [24, 64].

Przy użyciu testów immunoenzymatycznych ustalono podział przeciwciał alE na podklasy [23, 156]. Okazało się, że dominującą podklasą była IgG1, lecz wykryto także znaczące ilości IgG3 i IgG4.

Dyskutowano dotąd szereg hipotez o biologicznym znaczeniu alE. Według najnowszych doniesień [145], ludzkie surowice zawierają przeciwciała alE z przeciwstawną funkcją biologiczną, zależną od ich swoistości w stosunku do domen immunoglobuliny E, przeciwko którym są skierowane [100].

W ten sposób autoprzeciwciała alE mogłyby reprezentować kluczowy czynnik w manifestacji i rozwoju choroby alergicznej [70]. Według tej koncepcji, anty - IgE byłyby rodzajem "hamulca bezpieczeństwa", neutralizującego nadmierną syntezę IgE, indukowaną przez sieć cytokinową [142, 143, 144].

2.10 CYTOKINY ZWIĄZANE Z PRODUKCJĄ IgE

Cytokina to rozpuszczalna glikoproteina, uwalniana przez żyjące komórki gospodarza, która działa w sposób nieenzymatyczny w pikomolarnych do nanomolarnych stężeniach, regulując czynność komórek gospodarza. Cytokiny

tworzą czwartą klasę rozpuszczalnych międzykomórkowych cząstek sygnalizacyjnych, po neurotransmiterach, hormonach i autokoidach [105].

Interleukina 4 (IL-4) jest glikoproteina 129 - aminokwasową, o m.c. 15 000 - 24 000 daltonów [125]. Jest wytwarzana przez pobudzone antygenem lub mitogenem limfocyty Th (głównie Th2), a także przez komórki tuczne. IL-4 aktywuje i pobudza do proliferacji limfocyty B i T. Wzmaga gęstość antygenów MHC klasy II na powierzchni błony komórkowej oraz indukuje receptory FcR o małym powinowactwie do IgE. Rekombinacyjna IL-4 łatwo indukuje rozwój komórek pre-B w kierunku dojrzałych komórek B. IL-4 pobudza produkcję IgE, a także IgG4. Wszystkie oddziaływania IL-4 hamuje IFN- γ [58, 99, 118, 124].

Poprzez mechanizm swoisty, różny od IFN- γ , produkcja IgE indukowana przez IL-4 w ludzkich limfocytach B, jest selektywnie hamowana przez interleukinę 8 [81].

Interleukina 6 (IL-6), o m.c. 26 000 daltonów, jest wielofunkcyjną cytokiną, która wpływa na wiele typów komórek, kontrolując ich wzrost, różnicowanie i ekspresję genów. Bierze udział w odpowiedzi immunologicznej, w reakcji zapalnej i w krwiotworzeniu. Jednym z głównych narządów docelowych dla IL-6 jest wątroba. Interleukina 6 jest najsilniejszym stymulatorem produkcji i wydzielania białek ostrej fazy. Gen dla IL-6 zlokalizowany jest na chromosomie 7, w regionie 21. W stanach zapalnych poziom IL-6 w surowicy może wzrastać nawet 100-krotnie, stanowiąc wczesny i czuły, choć niespecyficzny, wskaźnik zapalenia [91, 97, 103, 111, 139].

Uwolnienie IL-1 β poprzedza wzrost IL-6 u pacjentów poddanych poważnym zabiegom chirurgicznym [6]. Potwierdza to dotychczasowe doniesienia, że IL-1 indukuje syntezę i uwalnianie IL-6.

2.11 BIAŁKA OSTREJ FAZY

Każdy proces zapalny prowadzi do uruchomienia mechanizmów biochemicznych i metabolicznych, które określa się ogólnie mianem ostrej fazy. Zmianym objawem tego zjawiska jest wzrost stężenia w osoczu tzw. białek ostrej fazy (b.o.f.), syntetyzowanych w wątrobie po zadziałaniu swoistych mediatorów (najczęściej interleukin). Białka, których stężenia w osoczu wzrastają co najmniej o 25% nazwano pozytywnymi białkami ostrej fazy, natomiast te, których stężenie zmniejsza się - określono negatywnymi białkami ostrej fazy [85, 97].

Pozytywne białka ostrej fazy u człowieka w zależności od stopnia wzrostu w surowicy podzielono na trzy grupy :

- 1) białka, których stężenie w surowicy rośnie około 50%, np. ceruloplazmina i niektóre składowe dopełniacza (C3, C4);
- 2) białka, których stężenie w surowicy wzrasta 2-5 - krotnie, jak np. α_1 -kwaśna glikoproteina (AGP), α_1 -antytrypsyna (α_1 -inhibitor proteaz), α_1 -chymotrypsyna (ACT), haptoglobina, fibrynogen;
- 3) białka, których stężenie w surowicy może wzrastać nawet 1000 - krotnie, jak białko C-reaktywne (CRP) i składnik surowiczy amyloidu A (SAA).

Do negatywnych białek ostrej fazy należą zaś: albumina, transferyna i α_2 -HS-glikoproteina. Wszystkie pozytywne i negatywne białka ostrej fazy z wyjątkiem CRP i SAA oraz albuminy są glikoproteinami.

B.o.f. w zależności od ich kinetyki można też podzielić na dwie grupy: białka I oraz II rzutu. Pierwsze to te, których stężenie w surowicy wzrasta już po 6 - 8 h od zadziałania bodźca, osiąga szczyt po 24 - 48 h i w przypadku usunięcia bodźca sprawczego równie szybko obniża się. Należą tutaj : CRP, SAA i ACT. Białka II rzutu to te, których stężenie wzrasta po 24 - 48 h od zadziałania bodźca, osiąga szczyt po 72 - 96 h i obniża się stosunkowo wolno. Zaliczamy do niej pozostałe b.o.f.

Zmiany stężeń b.o.f. w surowicy są głównie wynikiem zmian transkrypcji ich genów w hepatocytach. Główną cytokiną odpowiedzialną za regulację transkrypcji jest IL-6, a w dalszej kolejności : IL-1, TNF- α , TGF- β 1 i IFN- γ .

IL-1 oraz TNF- α - zwiększają reakcję zapalną i mogą być rozpatrywane jako wczesne cytokiny, podczas gdy IL-6 ogranicza rozwój uszkodzenia tkankowego i pomaga w zmniejszeniu zapalenia, poprzez hamowanie syntezy TNF- α i IL-1 oraz poprzez stymulację produkcji b.o.f., takich jak antyproteazy z własnościami przeciwzapalnymi [47].

Większość cytokin i peptydowych czynników wzrostu jest wielofunkcyjna i ujawnia działanie plejotropowe. Ta redundancja funkcji może wydawać się marnotrawstwem, ale podkreśla ona istotne znaczenie odpowiedzi ostrej fazy jako pierwotnego mechanizmu obronnego ustroju, o starym pochodzeniu ewolucyjnym [86].

Najprawdopodobniej złożony mechanizm jest odpowiedzialny za względnie szybkie zakończenie odpowiedzi ostrej fazy, kiedy znika czynnik wywołujący zapalenie, ale najbardziej istotne okazuje się tu działanie glukokortykosterydów (GKS).

Miejscowe zapalenie prowadzi do 4-10-krotnego zwiększenia ACTH w surowicy krwi i uwalniania glukokortykosterydów z kory nadnerczy [48, 170]. IL-1 i IL-6 również uwalniają ACTH. Z kolei produkcja IL-1 i innych cytokin ostrej fazy jest silnie hamowana przez sterydy. W ten sposób występuje mechanizm sprzężenia zwrotnego. Glukokortykosterydy nasilają także ekspresję receptora dla IL-6.

Obecnie dopiero zaczynamy sobie zdawać sprawę z faktu, że cytokiny reprezentują niezwykle istotny, wysoce złożony międzykomórkowy układ sygnałów,

pozwalający na lepszą integrację organizmu [105] i sprzyjający utrzymaniu homeostazy, zaburzonej przez uraz lub wrogie środowisko zewnętrzne.

2.12 WPLYW URAZU NA USTRÓJ

Jako uraz możemy traktować każdy czynnik naruszający czynność organizmu.

W zależności od czynnika wywołującego, przemiany zachodzące w ustroju pod wpływem doznanego urazu, mogą dążyć w kierunku zachowania objętości krążącej krwi (reakcja neurohormonalna), albo zwalczania zakażenia - (zespół reakcji immunologicznych). Obie te reakcje zazębiają się jednak ze sobą na wielu poziomach, dzięki wspólnym mediatorom.

Dla przeżycia skutków urazu mechanicznego istotna jest zmiana równowagi hormonalnej. Wzrasta aktywność amin katecholowych (adrenaliny i noradrenaliny), ACTH, kortyzolu, hormonu wzrostu, wazopresyny, glukagonu i aldosteronu. Owocuje to szybkim rozpadem białek, lipolizą, glikolizą oraz uruchomieniem procesów neoglukogenezy [15]. Hamowane są procesy anaboliczne. Wyżej wymienione reakcje kataboliczne powodują długotrwałe osłabienie siły mięśniowej i obniżenie ogólnej odporności ustroju. W zależności od ciężkości urazu i stanu wyjściowego organizmu, taki okres katabolizmu po urazie może trwać kilka do kilkunastu dni. W tym czasie zwiększa się podatność na zakażenia [21].

2.13 OPERACJE KARDIOCHIRURGICZNE

Większość operacji kardiochirurgicznych przeprowadza się przy zastosowaniu krążenia pozaustrojowego. W ciągu roku na całym świecie wykonuje się kilkaset tysięcy takich zabiegów. Do najczęstszych należą operacje wykonywane z powodu choroby wieńcowej i jej powikłań [123].

Krążenie pozaustrojowe umożliwia utlenowanie krwi i jej przepływ przez narządy w czasie, gdy praca serca została wyłączona. Aparat (sztuczne płuco-serce) odprowadza krew żylną, zapewnia jej utlenowanie i doprowadza ją do układu tętniczego.

Hipotermię miejscową (12-14°C) uzyskuje się przez podanie kardiopleginy oraz ochładzanie serca lodowatym płynem fizjologicznym. Kardioplegina, to izotoniczny płyn o wysokim stężeniu jonów potasowych mający temperaturę około 4°C. Podaje się ją do krążenia wieńcowego po zaciśnięciu aorty wstępującej.

Typowa operacja pomostowania aortalno - wieńcowego (coronary artery bypass graft - w skrócie : CABG) wykonywana w krążeniu pozaustrojowym, polega na założeniu pomostów z własnej żyły odpiszczelowej (lub tętnicy piersiowej wewnętrznej), której koniec zespala się z bokiem tętnicy wieńcowej, omijając zwężone miejsce. Jeden odcinek żyły można wykorzystać do zaopatrzenia kilku tętnic wieńcowych. Zespolenie jednego lub kilku pomostów z aortą wykonuje się już po uruchomieniu serca, po stycznym wyłączeniu części jej światła za pomocą klemu naczyniowego. Dążenie do pełnej rewaskularyzacji serca sprawia, że średnio na jednego chorego przypadają ponad trzy pomosty.

2.14 ZAWAŁ OKOŁOOPERACYJNY MIĘŚNIA SERCA (PMI)

Pomimo wielkiego postępu w kardiologii, okołoperacyjny zawał serca (perioperative myocardial infarction - w skrócie : PMI) pozostaje nadal poważnym i stosunkowo częstym powikłaniem w chirurgii naczyń wieńcowych [2, 50, 71, 138].

Częstość występowania PMI jest trudna do ustalenia, ponieważ przyjmuje się różne, zwykle niewystarczające kryteria diagnostyczne (np. samo badanie elektrokardiograficzne). Waha się ona także w zależności od ciężkości stanu klinicznego grupy rozpatrywanych pacjentów przed zabiegiem oraz od warunków operacji [2, 43, 134, 159]. PMI zwiększa zarówno wczesną, jak i późną śmiertelność, oraz obniża tolerancję wysiłku [157]. Wczesna i prawidłowa diagnoza zawału jest zatem ważna dla postępowania pooperacyjnego i wpływa na powodzenie interwencji kardiologicznej [53, 71].

Wymienia się obecnie następujące czynniki usposabiające do wystąpienia PMI: zaawansowanie miażdżycy i poszerzone wskazania do zabiegu, zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej, choroba trójnaczyńowa, podniesione ciśnienie końcoworozkurczowe w lewej komorze, obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory, przedoperacyjne "ciche" niedokrwienie mięśnia serca, jak również zmniejszona aktywność fibrynolityczna osocza. Spośród chirurgicznych przyczyn PMI najczęstszymi są : niewystarczające zabezpieczenie mięśnia serca przed następstwami śródoperacyjnego niedotlenienia w wyniku nieskutecznej kardioplegii i schłodzenia (optimum +14°C w przegrodzie międzykomorowej), czas przerwania krążenia wieńcowego powyżej 60 minut i wczesna niedrożność pomostu [12, 34, 69, 112].

Diagnostyka okołoperacyjnego zawału serca

Pewne rozpoznanie PMI w kardiochirurgii jest zadaniem trudnym, ponieważ klasyczne kryteria diagnostyczne zawału są zaburzone [45]:

1) Wystąpienie bólu w klatce piersiowej jest niemiernodajne; po zabiegu pojawia się zwykle pobolewanie w obrębie rany pooperacyjnej na mostku, a ponadto analgezja w okresie pooperacyjnym obniża odczuwanie bólu.

2) W elektrokardiogramie występują często niespecyficzne zmiany pooperacyjne.

3) W badaniach enzymatycznych obserwuje się pooperacyjny wzrost enzymów surowiczych, związany z przecięciem podczas zabiegu mięśni szkieletowych.

PMI należy podejrzewać u chorych z dobrą przedoperacyjną frakcją wyrzutową serca ($EF > 50\%$), u których bezpośrednio po pomostowaniu i po odłączeniu krążenia pozaustrojowego obniżają się parametry hemodynamiczne i pojawia się zespół niskiego rzutu serca.

Żadne badanie rozpatrywane pojedynczo nie może stanowić o pewnym rozpoznaniu lub wykluczeniu PMI. Większość autorów zgadza się jednak, że największa szansa postawienia prawidłowej diagnozy występuje przy jednoczesnym użyciu trzech kryteriów : seryjnej elektrokardiografii, wielokrotnych oznaczeń enzymów oraz przed- i pooperacyjnej scyntygrafii z użyciem pirofosforanu znakowanego technetem 99m [8, 12, 45, 48, 134].

Za elektrokardiograficzny objaw wystąpienia zawału przyjęto pojawienie się nowego, utrzymującego się przez szereg dni załamka Q w dwóch lub więcej sąsiednich odprawadzeniach i/lub redukcję załamek R [43, 50, 138].

Diagnostyka enzymatyczna PMI jest najbardziej złożonym i trudnym z omawianych zagadnień. Trudność interpretacyjna jest spowodowana zjawiskiem niespecyficznego uwalniania wielu enzymów do krwi, związanym z uszkodzeniem mięśni szkieletowych klatki piersiowej podczas operacji.

Stało się zwyczajem użycie seryjnych oznaczeń izoenzymu MB kinazy kreatynowej (CPK-MB) do diagnostyki PMI [159]. Okazało się, że całkowitą pewność diagnozy PMI, bez wyniku fałszywie dodatniego, uzyskano dopiero dla wartości aktywności CPK-MB powyżej 133 U/l.

Z kolei mioglobina, białko serca wiążące tlen, jest najwcześniejszym wskaźnikiem martwicy komórek mięśnia serca [83, 158]. Szybkość wzrostu surowiczej aktywności CPK-MB jest wolniejsza i szczyt wartości jest opóźniony w porównaniu z mioglobina, co tłumaczymy różnicą w ciężarze cząsteczkowym tych białek (CPK-MB - 81 000 daltonów, mioglobina - 17 500 daltonów) [138]. Ostatnio grupa kardiologów belgijskich za wartość progową dla mioglobiny w wykryciu PMI uznała przekroczenie 250 µg/l w 8 godzinie po operacji [158].

Rozdział 3

CELE PRACY

Badania zmierzały do uzyskania odpowiedzi na następujące pytania :

- 1) Czy zjawisko przejściowego wzrostu poziomu IgE w surowicy krwi jest charakterystyczne wyłącznie dla zawału serca, czy też występuje w innych stanach, związanych z urazem tkanki ?
- 2) Jaki jest dokładny przebieg w czasie wartości IgE (z uwzględnieniem poziomów przedurazowych) ?
- 3) Jak zachowują się pozostałe immunoglobuliny : G, A i M ?
- 4) Jak zachowuje się eozynofilia bezwzględna, a także niektóre białka ostrej fazy ?
- 5) Czy zmianom poziomu IgE towarzyszą równoległe zmiany autoprzeciwciał anty - IgE oraz przeciwciał IgG4 ?
- 6) Czy w ramach wzrostu stężenia całkowitego immunoglobuliny E występuje wzrost przeciwciał swoistych IgE ?
- 7) Jak zachowują się cytokiny, związane z produkcją IgE (IL-4, IL-6, IFN- γ) w zjawisku przejściowego wzrostu IgE ?

8) Czy występują zmiany w obrazie mikroheterogenności IgE na szczycie wzrostu jej stężenia ?

9) Jaki jest mechanizm zaobserwowanych zmian ?

Rozdział 4

CHORZY I METODY BADANIA

4.1 BADANE GRUPY

Wyodrębniono pięć badanych grup (oznaczonych literami od A do E).

W celu utworzenia dwóch pierwszych grup - A i B, przebadano 600 chorych (464 mężczyzn i 136 kobiet, średnia wieku 55 lat), poddanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) w Klinice Chirurgii Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Każdy z nich obserwowany był pod kątem ewentualnego wystąpienia zawału okołoperacyjnego serca (PMI) :

1. wykonywano badania elektrokardiograficzne : przed operacją, w 16 h po operacji, a od drugiej doby dwa razy dziennie.
2. oznaczano poziomy enzymów wskaźnikowych zawału serca (aktywność CPK-MB i stężenie mioglobiny) : przed operacją, w 8 h po operacji i w 16 h po operacji.

Aktywność izoenzymu MB kinazy kreatynowej mierzono przy użyciu metody immunoenzymatycznej (Boehringer Mannheim, Niemcy).

Stężenie mioglobiny oznaczano metodą radioimmunologiczną z użyciem mioglobiny znakowanej ^{125}J (Izinta, Węgry).

Za kryterium wystąpienia PMI przyjęto równoczesne wypełnienie dwóch warunków:

- a) pojawienie się nowego, utrzymującego się przez szereg dni załamka Q w dwóch lub więcej sąsiednich odprowadzeniach i/lub redukcji załamków R [43, 50, 138].
- b) wzrost stężenia mioglobiny w 8 h po operacji powyżej 250 $\mu\text{g/l}$ i wzrost aktywności CPK-MB w 16 h po operacji powyżej 133 U/l [158, 159].

Spośród przebadanych w ten sposób 600 pacjentów wyodrębniono dwie grupy : A i B. Natomiast pozostałe grupy (C, D i E) rekrutowano w inny sposób.

GRUPA A

Stanowiło ją 39 pacjentów (31 mężczyzn i 8 kobiet, w wieku od 35-73 lat, średnia wieku 56 lat), poddanych operacji pomostowania aortalno - wieńcowego, z wykrytym zawałem okołoperacyjnym mięśnia serca jako powikłaniem zabiegu.

GRUPA B

Powstała ona przez losowy dobór 42 pacjentów (32 mężczyzn i 10 kobiet, w wieku od 31-75 lat, średnia wieku 58 lat), poddanych operacji pomostowania aortalno - wieńcowego, u których wykluczono wystąpienie zawału okołoperacyjnego mięśnia serca. Jej liczebność uwarunkowana została potrzebą zachowania równoliczności w stosunku do grupy A.

GRUPA C

Składała się z 33 pacjentów (21 mężczyzn i 12 kobiet, w wieku od 31-70 lat, średnia wieku 51 lat), poddanych operacjom torakochirurgicznym w Oddziale Chirurgii Klatki Piersiowej Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II w Krakowie. Do grupy tej nie kwalifikowano pacjentów z nowotworami.

GRUPA D

W skład jej wchodziło 35 pacjentów poddanych operacjom w zakresie chirurgii jamy brzusznej w II Katedrze Chirurgii Ogólnej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego : wycięcia pęcherzyka żółciowego lub usunięcia przepukliny pachwinowej (18 mężczyzn i 17 kobiet, w wieku od 24-73 lat, średnia wieku 53 lata).

GRUPA E - grupa kontrolna

Składała się ona z 30 zdrowych ochotników (21 mężczyzn i 9 kobiet, w wieku od 23-55 lat, średnia wieku 38 lat).

4.2 METODY

We wszystkich pięciu badanych grupach pobierano krew w następujących odstępach czasu (9 kolejnych próbek) :

przed operacją (0 h), po operacji : w 8 h, w 16 h, w 24 h, w 48 h, w 72 h, w 120 h (5 doba), w 168 h (7 doba), w 216 h (9 doba po operacji).

We wszystkich uzyskanych w ten sposób próbkach oznaczono poziomy :

- 1) Immunoglobulin : E, G, A i M - w surowicy metodą nefelometryczną, przy użyciu nefelometru BN 100 (Behring, Niemcy).
- 2) Eozynofilii bezwzględnej - w komorze Fuchsa-Rosenthala, z krwi wersenianowej przy użyciu rodaminu B jako barwnika.

U 20 dobranych losowo pacjentów z grup A i B oznaczono w serii 9 próbek (czasokresy takie, jak opisane wyżej) poziomy :

- 1) Interleukiny 4 - metodą ELISA (Genzyme Diagnostics, USA)
- 2) Interleukiny 6 - metodą ELISA (Genzyme Diagnostics, USA)
- 3) Interferonu gamma - metodą ELISA (Genzyme Diagnostics, USA)
- 4) Alfa 1 - antytrypsyny - metodą nefelometryczną (Behring, Niemcy).

Ponadto, u 32 pacjentów z wysokimi poziomami przedoperacyjnymi surowiczego IgE - powyżej 100 IU/ml, wykrytych w grupie A i B, oznaczono następujące wartości w dwóch próbkach - przed operacją oraz w 5 dobie po operacji :

- 1) immunoglobulinę G4 - metodą immunodifuzji radialnej (Binding Site, UK)
- 2) autoprzeciwciała anty - IgE klasy IgG (zarówno w postaci wolnej jak i skompleksowanej z IgE) metodą immunodottingu. Wolne anty-IgE były badane przy pomocy szpiczakowego IgE (PS-IgE) i znakowanego peroksydazą anty - IgG BS 17 (Biotest AG, Niemcy). Skompleksowane anty - IgE oznaczono przy pomocy anty - IgG BS 17 oraz dwóch typów monoklonalnego przeciwciała mysiego IgG1, skierowanych przeciwko ludzkiemu IgE, rozpoznających różne epitopy fragmentu Fc ϵ : determinantę D ϵ 1 (C ϵ H3) (przeciwciało monoklonalne BSW 17) lub determinantę D ϵ 2 (C ϵ H4) (przeciwciało monoklonalne Le 27) [72, 104, 165].

Oznaczenie to było wykonywane w Instytucie Immunologii Klinicznej Uniwersytetu w Bernie, Szwajcaria.

- 3) przeciwciała swoiste IgE - oznaczane metodą fluorymetryczną (BioWhittaker, USA), skierowane przeciwko 8 typowym alergenom wziewnym : kurz domowy, roztocze kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus*), pyłki kupkówki

(Orchard Grass, *Dactylis Glomerata*), pyłki tymotki (Timothy Grass, *Phleum pratense*), pyłki brzozy (Birch, *Betula Nigra*), pyłki bylicy (Warmwood, *Artemisia absinthium*), naskórek kota i naskórek psa.

Wartością graniczną czułości testu było stężenie przeciwciał swoistych powyżej 0.2 IU/ml.

W 5 przypadkach z grupy A, cechujących się wysokim wzrostem wartości IgE w stosunku do wartości początkowych przeprowadzono także wysokoselektywny rozdział (elektroforeza na żelu poliakryloamidowym - PAGE) IgE surowicy tych pacjentów przed operacją, na szczycie wzrostu i w okresie spadku IgE [10]. Zmiany w obrazie mikroheterogenności IgE oceniono przy wykorzystaniu wyżej wspomnianych wysokoselektywnych rozdziałów z następową lokalizacją podfrakcji IgE metodą immunoblottingu z użyciem znakowanych peroksydazą króliczych przeciwciał anti - IgE (Dako, Dania).

4.3 OPRACOWANIE STATYSTYCZNE

W obliczeniach statystycznych korzystano z programu Complete Statistical System with Graphics and Data Management, Ver. B640, Release 2.1, Copyright (c) 1987, 88, StatSoft, Inc. oraz z komputera osobistego HYUNDAI SUPER-286N.

Ponieważ rozkład IgE, IgG4, specyficznych IgE oraz anti-IgE w populacji jest rozkładem log-normalnym, przed badaniem statystycznym wartości tych wielkości zlogarytmowano. Pozostałe wartości mają rozkład normalny.

Znamienność statystyczną spadku wartości lub też wzrostu w stosunku do poziomu wyjściowego badano przy użyciu sparowanego t - testu.

Różnice wartości w poszczególnych godzinach pomiędzy dwiema rozpatrywanymi grupami badano przy użyciu niesparowanego testu t - Studenta.

Badano także korelację liniową pomiędzy przyrostami wartości immunoglobuliny E oraz : eozynofilii bezwzględnej, IgG4 i autoprzeciwciał anti-IgE.

Rozdział 5

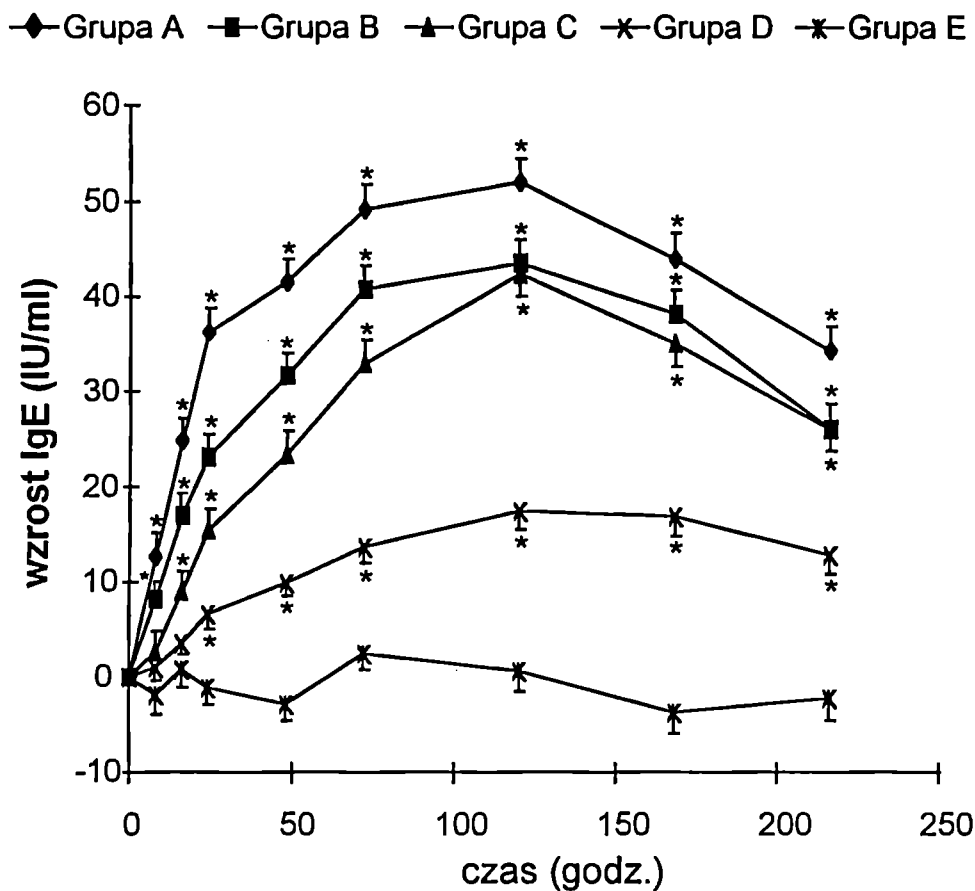
WYNIKI

5.1 IMMUNOGLOBULINY : E, G, A i M

Jeśli chodzi o IgE (ryc. 1, tab. 1), to we wszystkich czterech badanych grupach, z wyjątkiem grupy kontrolnej, następował wzrost stężenia w surowicy w stosunku do wartości wyjściowych, osiągający znamienność statystyczną już w 8 godzinie po zabiegu w grupie A i B, w 16 godzinie w grupie C, zaś w 24 godzinie w grupie D, ze szczytem wartości w 5 dobie po zabiegu, a następnie stopniowym spadkiem wartości.

Stopień nasilenia tego wzrostu był jednak różny dla poszczególnych grup. I tak, największy stopień nasilenia zmian wykazała grupa po operacji pomostowania aortalno - wieńcowego (CABG) z zawałem okołoperacyjnym serca (PMI) jako powikłaniem. Po niej następowała grupa po CABG, ale bez PMI. Trzecią pod względem nasilenia zmian była grupa poddana operacjom torakochirurgicznym, zaś najslabszy stopień zmian wykazali pacjenci po operacjach brzusznych. Różnice w przebiegach w stosunku do wartości wyjściowych pomiędzy poszczególnymi grupami wykazały znamienność statystyczną, z wyjątkiem porównania przebiegów dla grup B i C. Natomiast grupa kontrolna - grupa E - nie wykazała statystycznie znamiennych zmian wartości.

Ryc.1. Zachowanie się immunoglobuliny E w pięciu badanych grupach, wyrażone jako przyrost wartości w stosunku do poziomu wyjściowego.



IgE wyrażone jako przyrost średnich geometrycznych \pm SEM.

* $p < 0.05$, w stosunku do wartości początkowej; analiza sparowanym t - testem dla zlogarytmowanych wartości średnich geometrycznych

(Grupa A - CABG z PMI, grupa B - CABG bez PMI, grupa C - operacje torakochirurgiczne, grupa D - operacje jamy brzusznej, grupa E - grupa kontrolna.)

Tab.1. Zachowanie się immunoglobuliny E w pięciu badanych grupach przed i po operacjach.

grupa	czas								
	0 h	8 h	16 h	24 h	48 h	72 h	120 h	168 h	216 h
A (n=39)	21,84± 5,31	34,55± 7,03*	46,7± 8,77*	58,03± 9,96*	63,41± 11,44*	71,03± 13,03*	73,87± 14,44*	65,77± 13,6*	56,13± 12,23*
B (n=42)	32,84± 7,2	41,03± 7,22*	49,89± 7,8*	55,96± 8,77*	64,55± 10,57*	73,65± 12,15*	76,34± 14,48*	71,03± 14,05*	58,88± 12,28*
C (n=33)	36,79± 7,73	39,43± 7,83	45,73± 8,66*	52,16± 9,73*	60,13± 11,08*	69,72± 12,53*	79,15± 14,14*	71,88± 13,74*	62,76± 13,06*
D (n=35)	29,08± 6	30,1± 6,11	32,59± 6,31	35,67± 6,82*	38,96± 7,44*	42,75± 8,1*	46,52± 8,91*	45,96± 8,82*	41,93± 8,31*
E (n=30)	31,2± 5,2	29,3± 6,41	32,03± 7,42	30,7± 8,23	28,3± 10,3	33,62± 11,54	31,8± 9,53	27,43± 9,42	28,89± 8,25

IgE przedstawione w IU/ml jako średnia geometryczna ± błąd wyrażony jako iloczyn błędu standardowego /SE/ i średniej geometrycznej.

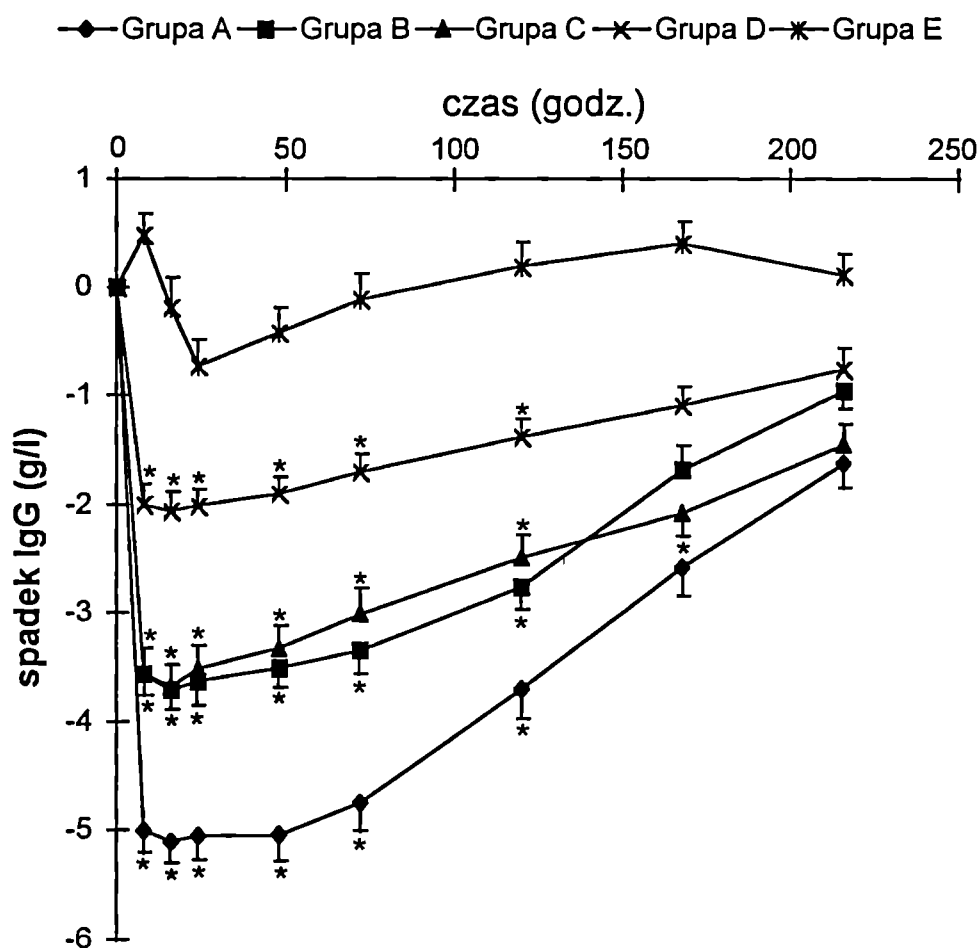
*p<0.05, w porównaniu do wartości wyjściowej; analiza sparowanym t - testem dla zlogarytmowanych wartości średnich geometrycznych

W uderzającym kontraście w stosunku do IgE przedstawiały się wyniki dla pozostałych immunoglobulin : G, A i M (ryc. 2, 3, 4 i tab. 2, 3, 4). Następował tu najpierw gwałtowny spadek pooperacyjny ich wartości, po czym powrót do poziomów wyjściowych. Spadek ten osiągał w większości grup znamienność statystyczną. Tak samo jak i poprzednio, stopień nasilenia zmian w poszczególnych grupach był niejednakowy. Kolejność pod względem siły spadku wartości była identyczna jak opisana wyżej. Pomiedzy poszczególnymi grupami wystąpiły także znamienne statystycznie różnice w przebiegu spadku.

Jeśli chodzi o immunoglobulinę G (ryc. 2 i tab. 2), to w czterech pierwszych grupach następował znamienny statystycznie spadek wartości. Spadek ten tracił

znamiennosc w 168 godzinie dla grup A, B i D i w 216 godzinie dla grupy C (wartosci wracaly do punktu wyjscia). Przebiegi krzywych spadku wartosci wykazywaly w poszczegolnych godzinach znamienne statystycznie roznicz, z wyjatkiem pary grup B i C (niesparowany test t - Studenta). Natomiast w grupie kontrolnej nie zaobserwowano zadnych statystycznie znamiennych spadkow wartosci.

Ryc.2. Zachowanie sie immunoglobuliny G w pieciu badanych grupach, wyrazone jako spadek wartosci w stosunku do poziomu wyjsciowego.



IgG wyrazone jako spadek srednich arytmetycznych \pm SEM.

* $p < 0.05$, w stosunku do wartosci poczatkowej; analiza sparowanym t - testem

(Grupa A - CABG z PMI, grupa B - CABG bez PMI, grupa C - operacje torakochirurgiczne, grupa D - operacje jamy brzusznej, grupa E - grupa kontrolna.)

Tab.2. Zachowanie się immunoglobuliny G w pięciu badanych grupach przed i po operacjach.

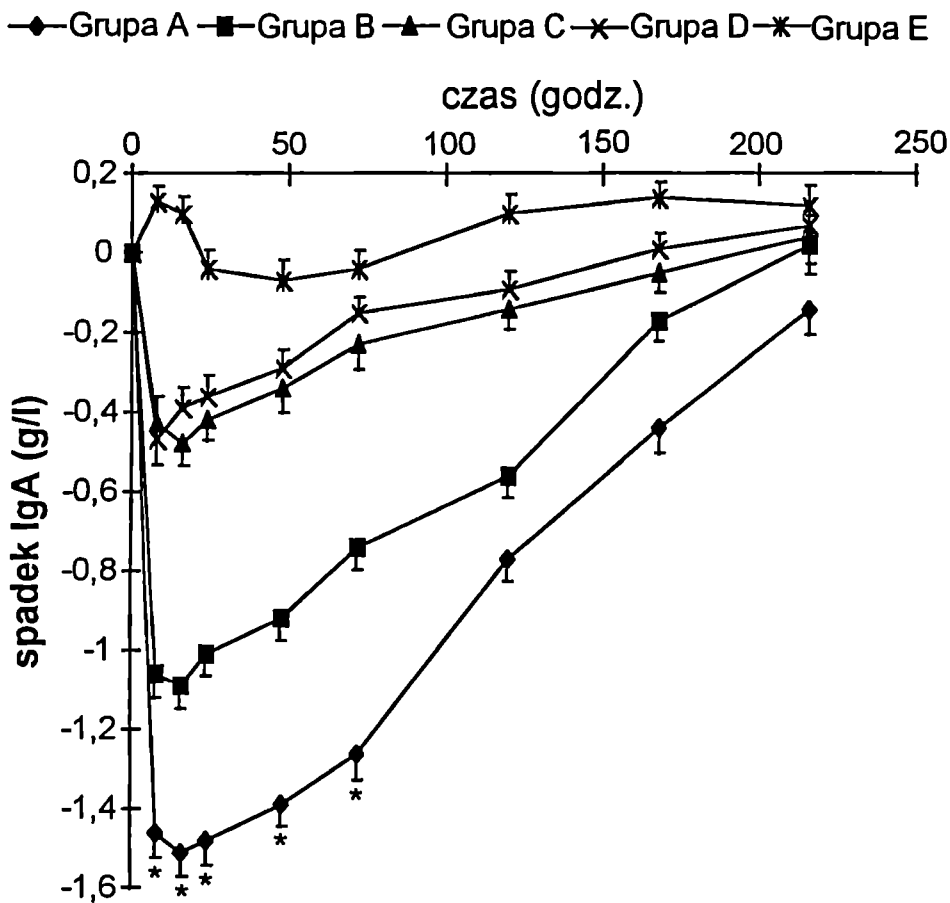
grupa	czas								
	0 h	8 h	16 h	24 h	48 h	72 h	120 h	168 h	216 h
A (n=39)	15,39± 3,5	10,4± 2,8*	10,3± 2,69*	10,35± 2,9*	10,35± 2,57*	10,64± 2,9*	11,69± 2,95*	12,81± 3,43	13,78± 3,59
B (n=42)	14,42± 2,24	10,85± 2,23*	10,71± 2,14*	10,8± 2,1*	10,91± 2,33*	11,08± 2,54*	11,66± 2,71*	12,74± 2,68	13,74± 2,71
C (n=33)	13,99± 2,44	10,43± 2,07*	10,3± 2,09*	10,46± 2,02*	10,65± 2,05*	10,98± 2,17*	11,5± 2,29*	11,91± 2,34*	12,54± 2,43
D (n=35)	13,83± 2,24	11,83± 2,06*	11,77± 2,04*	11,82± 2,07*	11,93± 2,03*	12,13± 2,05*	12,46± 2,1*	12,74± 2,25	13,07± 2,3
E (n=30)	13,31± 2,81	13,72± 2,85	13,12± 2,54	12,58± 2,6	12,89± 2,07	13,2± 2,16	13,5± 2,31	13,71± 2,45	13,42± 2,31

IgG wyrażone w g/l (średnia arytmetyczna ± SD)

*p<0.05, w porównaniu do wartości wyjściowej; analiza sparowanym t - testem

W przypadku IgA (ryc. 3 i tab. 3), z wyjątkiem grupy A, spadek wartości nie osiągał znamienności statystycznej. W przebiegach krzywych były natomiast wzajemne różnice, za wyjątkiem pary grup C i D.

Ryc.3. Zachowanie się immunoglobuliny A w pięciu badanych grupach, wyrażone jako spadek wartości w stosunku do poziomu wyjściowego.



IgA wyrażone jako spadek średnich arytmetycznych \pm SEM.

* $p < 0.05$, w stosunku do wartości początkowej; analiza sparowanym t - testem

(Grupa A - CABG z PMI, grupa B - CABG bez PMI, grupa C - operacje torakochirurgiczne, grupa D - operacje jamy brzusznej, grupa E - grupa kontrolna.)

Tab.3. Zachowanie się immunoglobuliny A w pięciu badanych grupach przed i po operacjach.

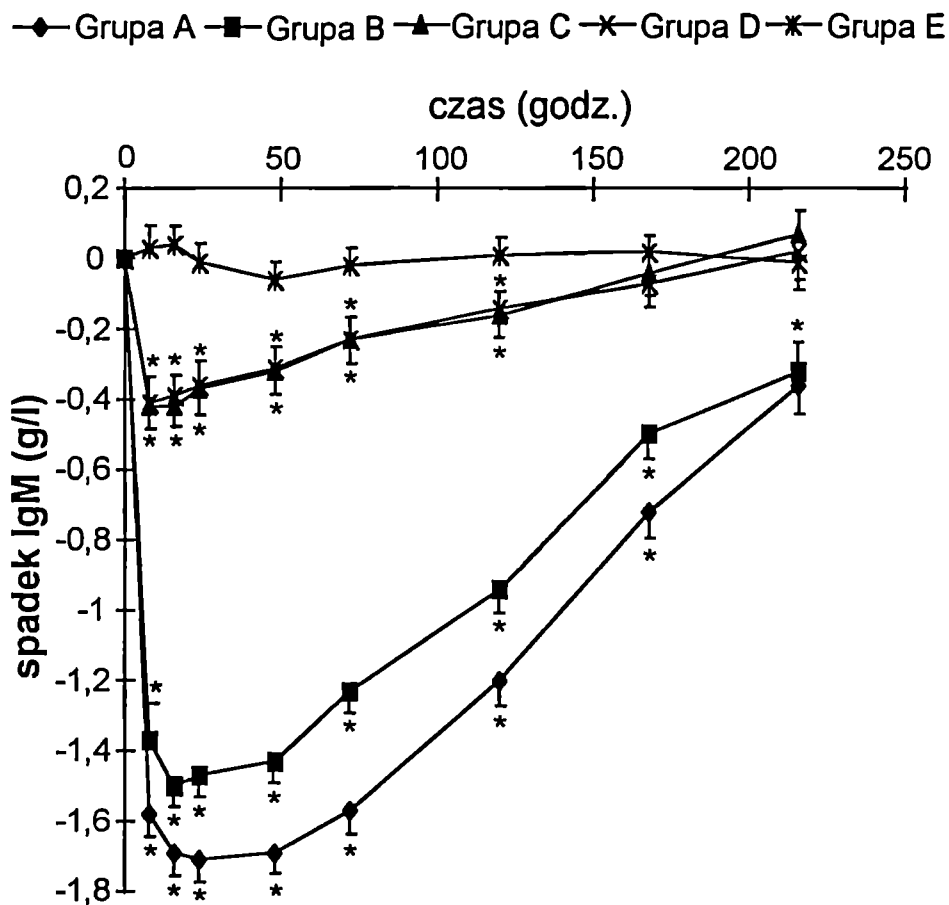
grupa	czas								
	0 h	8 h	16 h	24 h	48 h	72 h	120 h	168 h	216 h
A (n=39)	4,0± 1,63	2,53± 1,2*	2,49± 1,17*	2,51± 1,14*	2,61± 1,15*	2,74± 1,19*	3,23± 1,37	3,55± 1,48	3,86± 1,49
B (n=42)	3,31± 1,39	2,25± 0,82	2,22± 0,84	2,3± 0,86	2,39± 0,98	2,57± 1,14	2,75± 1,21	3,14± 1,33	3,33± 1,36
C (n=33)	2,43± 0,9	2,0± 0,69	1,95± 0,68	2,01± 0,67	2,09± 0,69	2,19± 0,72	2,28± 0,74	2,38± 0,76	2,47± 0,77
D (n=35)	3,13± 2,61	2,66± 2,09	2,74± 2,29	2,78± 2,27	2,84± 2,38	2,98± 2,48	3,04± 2,48	3,15± 2,5	3,21± 2,65
E (n=30)	2,52± 1,2	2,65± 0,96	2,62± 1,05	2,48± 0,86	2,45± 0,95	2,48± 0,92	2,62± 0,88	2,66± 0,98	2,64± 1,1

IgA wyrażone w g/l (średnia arytmetyczna ± SD)

*p<0.05, w porównaniu do wartości wyjściowej; analiza sparowanym t - testem

Jeśli chodzi o IgM (ryc. 4 i tab. 4), to spadek wartości osiągał znamienność statystyczną i pozostawał taki aż do 168 godziny (grupa C i D) i do 216 godziny (grupa A i B). Wykazano także znamienne statystycznie różnice w przebiegu krzywych, z wyjątkiem par A i B oraz C i D. I tutaj, jak poprzednio, w grupie kontrolnej nie zaobserwowano statystycznie znamiennych zmian wartości.

Ryc.4. Zachowanie się immunoglobuliny M w pięciu badanych grupach, wyrażone jako spadek wartości w stosunku do poziomu wyjściowego.



IgM wyrażone jako spadek średnich arytmetycznych \pm SEM.

* $p < 0.05$, w stosunku do wartości początkowej; analiza sparowanym t - testem

(Grupa A - CABG z PMI, grupa B - CABG bez PMI, grupa C - operacje torakochirurgiczne, grupa D - operacje jamy brzusznej, grupa E - grupa kontrolna.)

Tab.4. Zachowanie się immunoglobuliny M w pięciu badanych grupach przed i po operacjach.

grupa	czas								
	0 h	8 h	16 h	24 h	48 h	72 h	120 h	168 h	216 h
A (n=39)	3,08± 1,4	1,49± 1,08*	1,38± 1,06*	1,37± 0,94*	1,39± 0,97*	1,51± 1,01*	1,88± 1,22*	2,35± 1,4*	2,72± 1,51
B (n=42)	2,84± 1,27	1,47± 0,53*	1,34± 0,45*	1,37± 0,46*	1,41± 0,44*	1,61± 0,72*	1,91± 0,99*	2,34± 1,05*	2,53± 1,08*
C (n=33)	1,68± 0,66	1,26± 0,47*	1,25± 0,46*	1,31± 0,47*	1,36± 0,47*	1,44± 0,48*	1,52± 0,49*	1,64± 0,56	1,75± 0,65
D (n=35)	2,03± 1,01	1,62± 0,77*	1,64± 0,76*	1,67± 0,81*	1,72± 0,84*	1,8± 0,92*	1,88± 0,98*	1,96± 1,01	2,05± 1,01
E (n=30)	1,85± 0,72	1,88± 0,65	1,89± 0,73	1,83± 0,71	1,79± 0,7	1,83± 0,74	1,86± 0,72	1,87± 0,68	1,84± 0,69

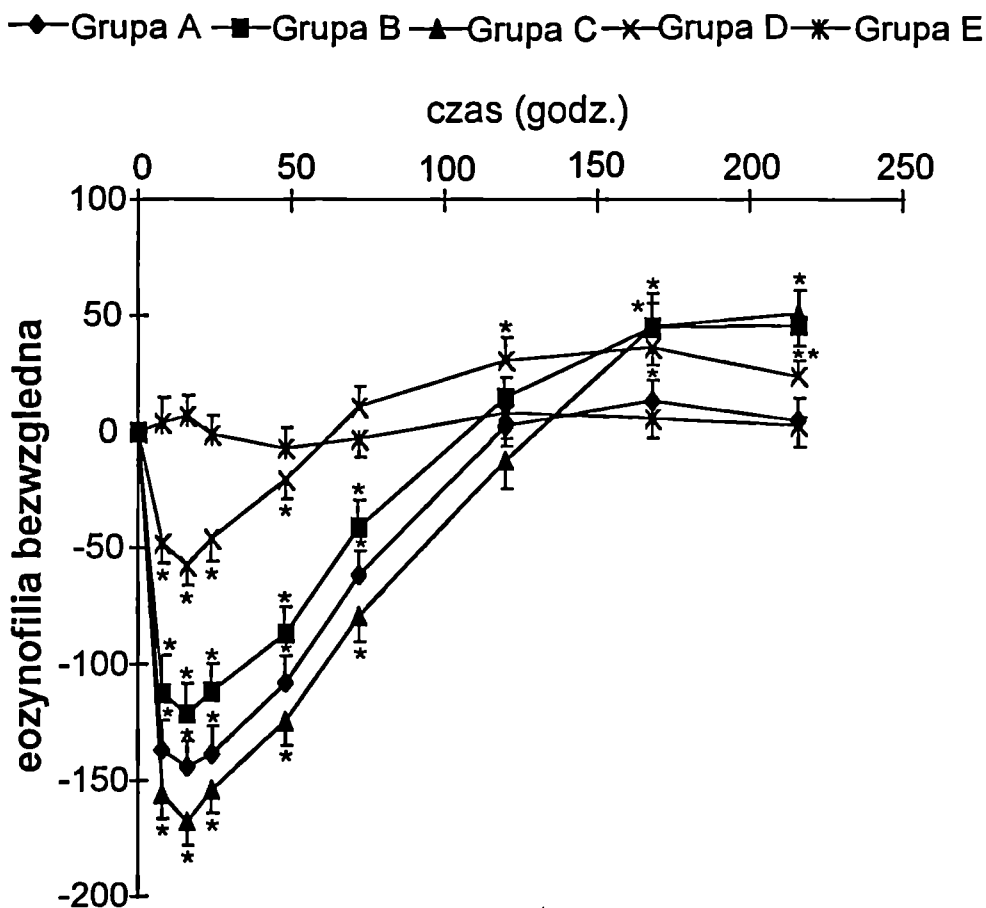
IgM wyrażone w g/l (średnia arytmetyczna ± SD).

*p<0.05, w porównaniu do wartości wyjściowej; analiza sparowanym t - testem

5.2 EOZYNOFILIA BEZWZGLĘDNA

Jeśli chodzi o eozynofilię bezwzględna (ryc. 5 i tab. 5), to w grupach od A do D po dramatycznym spadku pooperacyjnym wartości, osiągającym znamienność statystyczną, obserwowano szybki wzrost, przekraczający nawet wartości początkowe. Przyrost wartości również osiągał znamienność statystyczną, z wyjątkiem grupy A. W grupie kontrolnej nie obserwowano zmian. Przebiegi poszczególnych krzywych różniły się między sobą w sposób statystycznie znamienny, do godziny 72 włącznie, z wyjątkiem par grup A i B, A i C oraz B i C. Natomiast korelacja zmian wartości pomiędzy IgE i eozynofilią bezwzględną była bardzo niska ($r=0.14$, $p=0.1$).

Ryc.5. Zachowanie się eozynofilii bezwzględnej w pięciu badanych grupach, wyrażone jako spadek, a następnie wzrost wartości w stosunku do poziomu wyjściowego.



Eozynofilia bezwzględna wyrażona jako spadek średnich arytmetycznych \pm SEM.

* $p < 0.05$, w stosunku do wartości początkowej; analiza sparowanym t - testem

(Grupa A - CABG z PMI, grupa B - CABG bez PMI, grupa C - operacje torakochirurgiczne, grupa D - operacje jamy brzusznej, grupa E - grupa kontrolna.)

Tab.5. Zachowanie się eozynofilii bezwzględnej w pięciu badanych grupach przed i po operacjach.

grupa	czas								
	0 h	8 h	16 h	24 h	48 h	72 h	120 h	168 h	216 h
A (n=39)	161± 65	24± 22*	17±18*	23± 22*	54± 29*	99± 53*	164± 76	175± 81	166± 83
B (n=42)	140± 91	28± 42*	19± 29*	29± 31*	54± 53*	99± 94*	155± 113	185± 104*	186± 116*
C (n=33)	186± 126	31± 21*	19± 14*	32± 19*	62± 27*	107± 38*	174± 86	232± 111*	237± 146*
D (n=35)	87± 41	38± 29*	29± 23*	41± 23*	66± 28*	97± 51	117± 49*	123± 60*	111± 49*
E (n=30)	125± 32	129± 34	132± 41	124± 38	118± 38	122± 42	133± 51	131± 50	128± 53

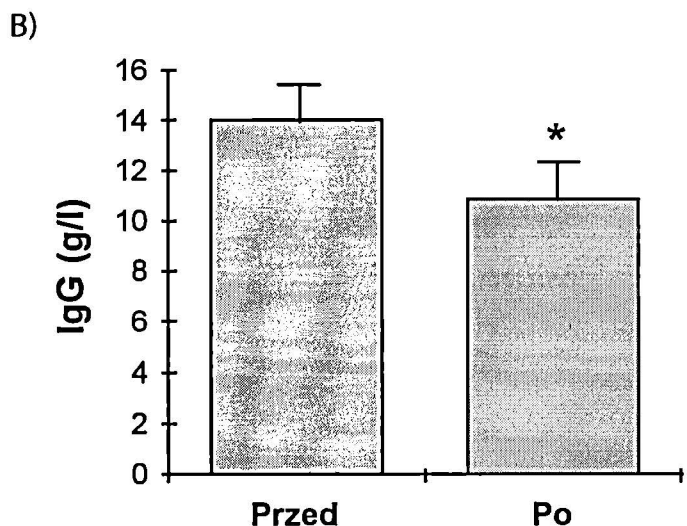
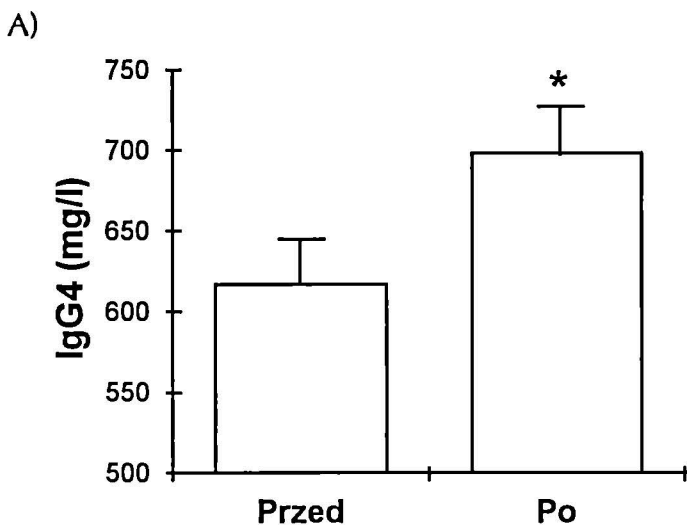
Eozynofilia bezwzględna wyrażona w komórkach na mm³ (średnia arytmetyczna ± SD)

*p<0.05, w porównaniu do wartości wyjściowej; analiza sparowanym t - testem

5.3 IgG4, ANTY-IgE i SWOISTE IgE

Jeśli chodzi o zmianę wartości IgG4 w dobranej grupie 32 pacjentów z wysokimi wartościami początkowymi IgE z grup A i B, to okazało się, że podobnie jak w przypadku IgE, następował znamieny statystycznie wzrost wartości w próbce z 5 dnia po operacji w stosunku do próbki przedoperacyjnej. Było to tym bardziej ciekawe, że wartości całkowite IgG dla tej samej grupy pacjentów wykazywały statystycznie znamieny spadek (ryc. 6, tab. 6). Jednakże nie wykazano korelacji zmian wartości pomiędzy IgE a IgG4 ($r=0.1$, $p=0.55$).

Ryc.6. Zachowanie się IgG4 (A) oraz całkowitego IgG (B) przed i w 5 dniu po operacji, w grupie 32 pacjentów z wysokimi wartościami początkowymi IgE, poddanych pomostowaniu aortalno - wieńcowemu.



Wartości wyrażone : dla IgG4 w mg/l (średnia geometryczna \pm SEM), dla IgG w g/l (średnia arytmetyczna \pm SEM).

* $p < 0.05$, w porównaniu do wartości przed operacją; analiza sparowanym t - testem dla : zlogarytmowanych wartości średnich geometrycznych (IgG4) i dla średnich arytmetycznych (IgG)

Tab.6. Porównanie poziomów IgG4 oraz całkowitego IgG, przed i w 5 dniu po operacji w grupie pacjentów z wartościami przedoperacyjnymi IgE > 100 IU/ml, poddanych pomostowaniu aortalno - wieńcowemu.

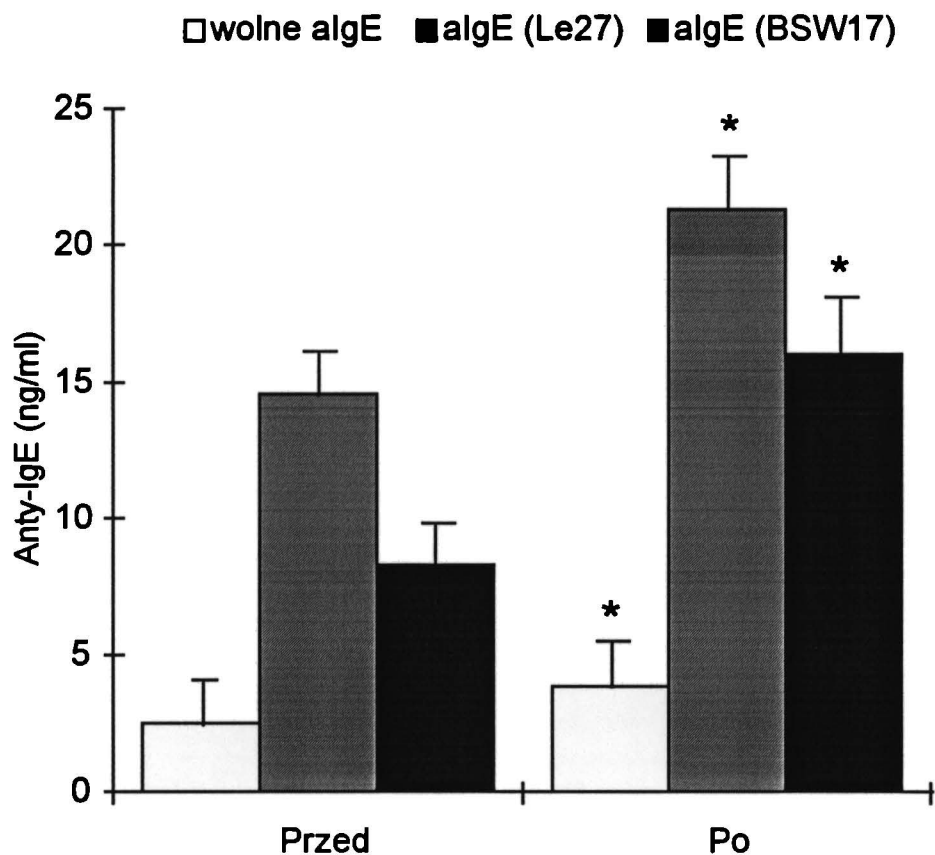
	IgG4 (mg/l)	IgG (g/l)
Przed	617 ± 51	14,01 ± 2,94
Po	698 ± 50*	10,85 ± 2,32*

IgG4 wyrażone jako średnia geometryczna ± błąd wyrażony jako iloczyn SE i średniej geometrycznej.
 *p<0.05, w porównaniu do wartości wyjściowej; analiza sparowanym t - testem po zlogarytmowaniu wartości

IgG wyrażone jako średnia arytmetyczna ± SD.
 *p<0.05, w porównaniu do wartości wyjściowej; analiza sparowanym t - testem

Podobnie do IgG4 zachowywały się autoprzeciwciała anty - IgE, szczególnie zaś w postaci skompleksowanej. Następował znamieny statystycznie pourazowy wzrost wartości tych przeciwciał w grupie pacjentów z wysokimi początkowymi wartościami IgE (ryc.7, tab. 7). Koleracja różnic wartości pomiędzy IgE a anty - IgE była znamienna dla skompleksowanego anty-IgE (dla przeciwciał wykrytych przez przeciwciała Le 27 : r=0.43, p=0.01; dla wykrytych przez przeciwciała BSW 17 : r=0.38, p=0.02), lecz nie dla wolnego anty-IgE (r=0.08, p=0.65).

Ryc.7. Zachowanie się autoprzeciwciał anty - IgE klasy IgG przed i w 5 dniu po operacji, w grupie 32 pacjentów z wysokimi wartościami początkowymi IgE, poddanych pomostowaniu aortalno - wieńcowemu.



Wartości wyrażone w ng/ml (dla wolnego anty-IgE: średnia arytmetyczna \pm SEM, dla skompleksowanego anty-IgE: średnia geometryczna \pm SEM).

* $p < 0.05$, w porównaniu do wartości przed operacją; analiza sparowanym t - testem dla zlogarytmowanych wartości średnich geometrycznych (skompleksowane anty - IgE) i dla średnich arytmetycznych (wolne anty - IgE).

Tab.7. Zachowanie się autoprzeciwciał anty - IgE przed i w 5 dniu po operacji w grupie 32 pacjentów poddanych pomostowaniu aortalno - wieńcowemu, z wartościami przedoperacyjnymi IgE > 100 IU/ml.

	Przed	Po
wolne alE	2,5 ± 1,02	3,85 ± 1,35°
skompleksowane anty-IgE, wykrywane przez przeciwciała Le 27	14,59 ± 2,91	21,32 ± 3,71*
skompleksowane anty-IgE, wykrywane przez przeciwciała BSW 17	8,31 ± 1,8	16,03 ± 3,12*

Wartości wyrażone w ng/ml (dla wolnego anty-IgE: średnia arytmetyczna ± SD, dla skompleksowanego anty-IgE: średnia geometryczna ± błąd wyrażony jako iloczyn SE i średniej geometrycznej).

*p<0.05, w porównaniu do wartości wyjściowej; analiza sparowanym t - testem po zlogarytmowaniu wartości

°p<0.05, w porównaniu do wartości wyjściowej; analiza sparowanym t - testem

Co zaś się tyczy przeciwciał swoistych IgE, oznaczanych przeciwko 8 różnym alergenom wziewnym, to nie następował znamieny statystycznie wzrost wartości, z wyjątkiem przeciwciał skierowanych przeciwko pyłkom bylicy (*Warmwood*, *Artemisia absinthium*) (tab. 8). U części pacjentów (8 na 32) poziom przeciwciał swoistych był za niski do wykrycia (poniżej 0.2 IU/ml). Z kolei w każdej z rozpatrywanych podgrup alergenów można było wykryć u części pacjentów znaczny wzrost wartości w zakresie tej podgrupy, podczas gdy u drugiej części następował spadek wartości. Wzrosty i spadki wartości dla danego alergenu ulegały

wzajemnemu "wygaszeniu". Dla niektórych alergenów przeważał jednak wzrost wartości (roztocze kurzu domowego, pyłki kupkówki), podczas gdy dla innych spadek (naskórek kota, naskórek psa).

Tab.8. Zachowanie się swoistych przeciwciał IgE przed i w 5 dniu po operacji w grupie 24 pacjentów, poddanych pomostowaniu aortalno - wieńcowemu, z wartościami przedoperacyjnymi IgE > 100 IU/ml.

Alergen :	Przed	Po
kurz domowy	0,36 ± 0,06	0,37 ± 0,07
roztocze kurzu domowego	0,32 ± 0,07	0,46 ± 0,13
pyłki kupkówki	0,27 ± 0,06	0,46 ± 0,11
pyłki tymotki	0,26 ± 0,05	0,23 ± 0,03
pyłki brzozy	0,22 ± 0,04	0,32 ± 0,05
pyłki bylicy	0,2 ± 0,04	0,31 ± 0,04*
naskórek kota	0,36 ± 0,08	0,26 ± 0,03
naskórek psa	0,33 ± 0,06	0,28 ± 0,04

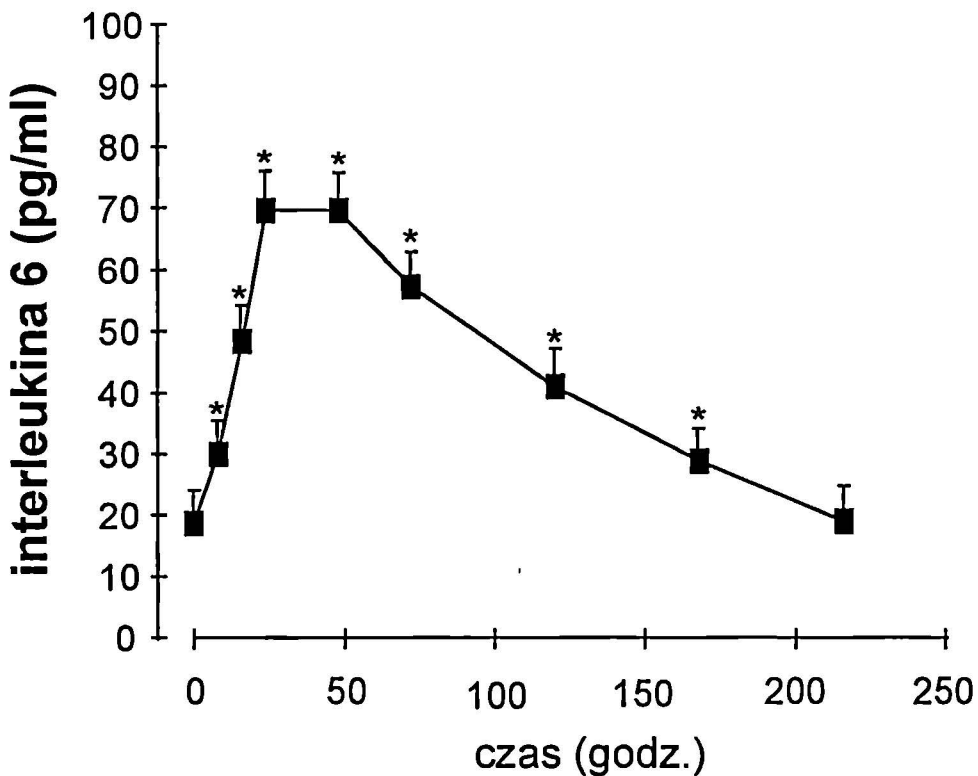
Wartości wyrażone w IU/ml (średnia geometryczna ± błąd wyrażony jako iloczyn SE i średniej geometrycznej).

* $p < 0.05$, w stosunku do wartości wyjściowej; analiza sparowanym t - testem po zlogarytmowaniu wartości.

5.4 INTERLEUKINY : 4 i 6, INTERFERON GAMMA i ALFA-1-ANTYTRYPSYNA

Poziom interleukiny 6 mierzony w surowicach 20 pacjentów z grup A i B wzrastał wcześniej po zabiegach kardiochirurgicznych, osiągając szczyt w 24 godziny po zabiegu i wracając do wartości początkowych w 9 dniu po operacji. Wzrost osiągał znamienność statystyczną już w 8 h po zabiegu (ryc. 8, tab. 9).

Ryc.8. Zachowanie się interleukiny 6 w surowicy krwi, w losowo dobranej grupie 20 pacjentów poddanych pomostowaniu aortalno - wieńcowemu.



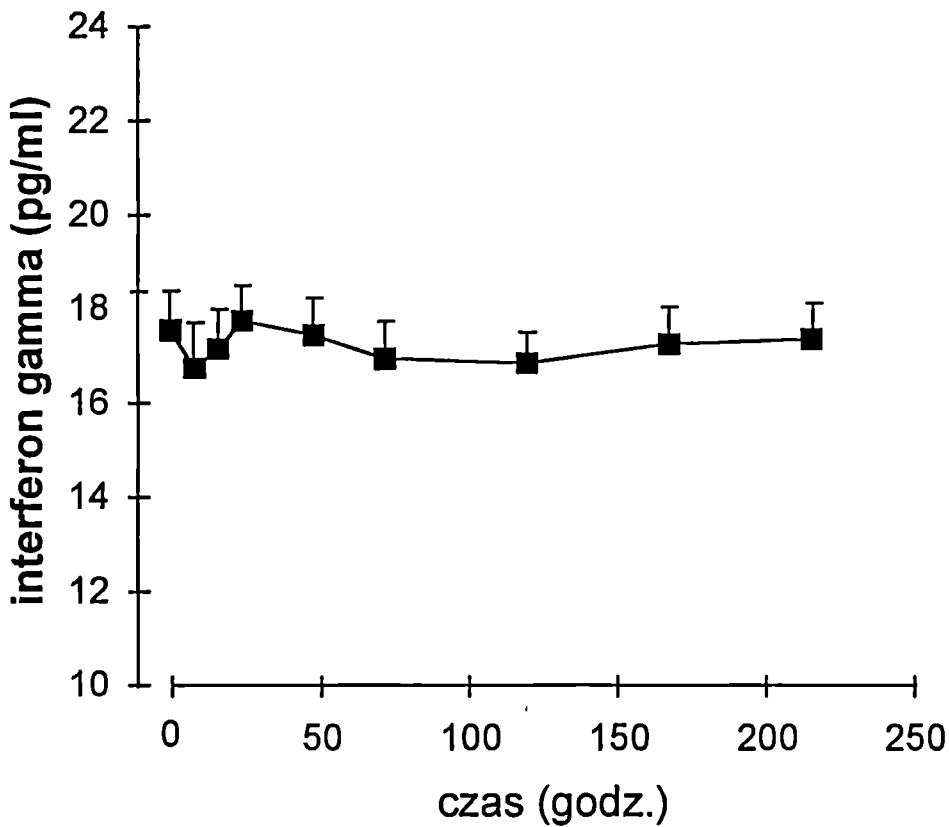
Wartości wyrażone w pg/ml (średnia arytmetyczna \pm SEM).

* $p < 0.05$, w porównaniu do wartości początkowych; analiza sparowanym t - testem

Poziom interleukiny 4 w surowicy krwi był niewykrywalny u naszych pacjentów.

Natomiast poziom interferonu gamma w surowicy krwi utrzymywał się na stałym, choć bardzo niskim poziomie (ryc.9, tab.9).

Ryc.9. Zachowanie się interferonu gamma w surowicy krwi, w losowo dobranej grupie 20 pacjentów poddanych pomostowaniu aortalno - wieńcowemu.

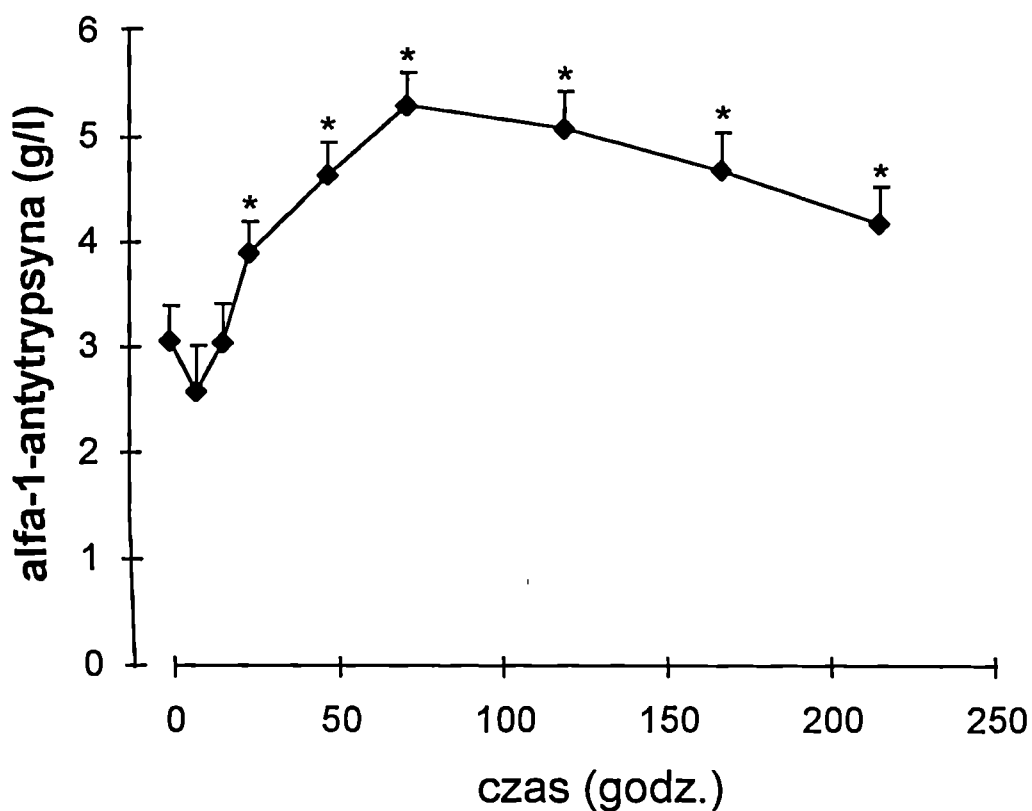


Wartości wyrażone w pg/ml (średnia arytmetyczna \pm SEM).

* $p < 0.05$, w porównaniu do wartości początkowych; analiza sparowanym t - testem

W przypadku α_1 - antytypsyny - białka ostrej fazy, występował statystycznie znamienny wzrost, ze szczytem wartości w 72 godzinie po operacji i następowym spadkiem (ryc. 10, tab. 9).

Ryc.10. Zachowanie się α_1 - antytypsyny w surowicy krwi, w losowo dobranej grupie 20 pacjentów poddanych pomostowaniu aortalno - wieńcowemu.



Wartości wyrażone w g/l (średnia arytmetyczna \pm SEM).

* $p < 0.05$, w porównaniu do wartości początkowych; analiza sparowanym t - testem

Tab.9. Poziom α_1 -antytrypsyny, interleukiny 6 i interferonu gamma w losowo dobranej grupie 20 pacjentów, poddanych operacji pomostowania aortalno - wieńcowego.

	czas								
	0 h	8 h	16 h	24 h	48 h	72 h	120 h	168 h	216 h
α_1 -AT (n=20)	3,065± 1,58	2,58± 0,76	3,045± 0,62	3,895± 0,67*	4,635± 0,83*	5,3± 0,75*	5,08± 0,79*	4,67± 0,75*	4,17± 0,8*
IL-6 (n=20)	18,73± 6,68	30,03± 7,16*	48,44± 12,8*	69,7± 28,44*	69,66± 22,5*	57,35± 34,2*	41,01± 12,06*	28,86± 11,8*	18,93± 8,18
IFN- γ (n=20)	17,5± 4,68	16,7± 5,1	17,1± 5,2	17,7± 5,3	17,4± 5,1	16,9± 5,1	16,8± 4,8	17,2± 5,3	17,3± 5,3

α_1 -antytrypsyna wyrażona w g/l (średnia arytmetyczna \pm SD).

* $p < 0.05$, w porównaniu do wartości wyjściowej; analiza sparowanym t - testem.

IL-6 wyrażona w pg/ml (średnia arytmetyczna \pm SD).

* $p < 0.05$, w porównaniu do wartości wyjściowej; analiza sparowanym t - testem.

IFN- γ wyrażony w pg/ml (średnia arytmetyczna \pm SD).

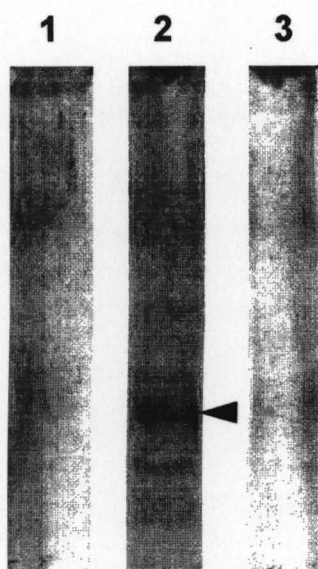
* $p < 0.05$, w porównaniu do wartości wyjściowej; analiza sparowanym t - testem.

5.5 WYSOKOSELEKTYWNY ROZDZIAŁ IgE WRAZ Z IMMUNOBLOTTINGIEM

Zaobserwowano przy użyciu immunoblottingu pojawienie się po zabiegach nowych prążków immunoglobuliny E, na szczycie wzrostu jej poziomu, w stosunku do rozdziału przed zabiegami (ryc.11). Prążki te znikły w trakcie powrotu immunoglobuliny E do poziomów wyjściowych.



Ryc.11. Wysokoselektywny rozdział immunoglobuliny E z następową lokalizacją podfrakcji metodą immunoblottingu, u pacjenta przed operacją pomostowania aortalno - wieńcowego (1), na szczycie wzrostu IgE (2) i w okresie spadku stężenia tej immunoglobuliny (3).



strzałką (←) zaznaczono jeden z prążków, pojawiających się na szczycie wzrostu IgE i znikających w późniejszym okresie

Rozdział 6

DYSKUSJA

W niniejszej pracy opisano ogólną, immunologiczną odpowiedź humoralną na uraz tkanki. Odpowiedź ta była obserwowana u pacjentów poddanych operacji pomostowania aortalno - wieńcowego, u których wystąpił lub nie wystąpił okołoperacyjny zawał mięśnia serca, u pacjentów poddanych operacjom torakochirurgicznym oraz u pacjentów operowanych w zakresie jamy brzusznej.

Zmiana poziomu IgE w surowicy krwi jest istotą badanej odpowiedzi. Poziom surowiczy IgE u ludzi zdrowych, nie poddanych urazowi jest bardzo stabilny - opisano prawie zupełny brak indywidualnych zmian w okresie od 6 miesięcy do ponad 5 lat [13]. Podobnie w badanej przeze mnie grupie kontrolnej poziom IgE pozostawał niezmienny. Natomiast w pozostałych czterech badanych grupach, zachowanie się IgE było bardzo charakterystyczne : poziom IgE zaczynał rosnąć po operacjach, wzrost ten utrzymywał się przez kilka następnych dni, osiągając szczyt około 5 dnia po operacji, a następnie stopniowo spadał. Zmiany te były najbardziej nasilone u pacjentów poddanych operacji kardiochirurgicznej, szczególnie w grupie z zawałem okołoperacyjnym. Świadczyłoby to, że stopień zaobserwowanych zmian zależy od wielkości urazu tkankowego.

Operacje chirurgiczne stanowią swego rodzaju model urazu, w którym środowisko cytokinowe ustroju zmienia się w sposób gwałtowny [7, 115]. Należy ponadto pamiętać, że krążenie pozaustrojowe, stosowane w operacjach na otwartym sercu, jest dodatkowym, silnym induktorem reakcji zapalnej w organizmie [63, 68, 96,

108]. Wykazano bowiem, że uraz organizmu po zabiegach z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego był większy niż po operacjach bez jego stosowania [96]. Z kolei okołoperacyjny zawał serca stanowi dodatkowy uraz spowodowany martwicą tkanki.

Zjawisko przejściowego wzrostu IgE staje się jeszcze wyrazistsze na tle zachowania się pozostałych immunoglobulin, których poziom spada.

Pooperacyjny spadek stężeń immunoglobulin G, A i M można wyjaśnić wystąpieniem następujących trzech procesów :

1. hemodylucji, związanej z krążeniem pozaustrojowym
2. pooperacyjnego katabolizmu
3. immunosupresji, związanej z reakcją organizmu na uraz chirurgiczny.

Przed rozpoczęciem krążenia pozaustrojowego obieg zasadniczy trzeba wypełnić płynem. Wstępne wypełnienie układu płynami (priming) powoduje rozcieńczenie krwi [29, 174].

W badaniu Miholica i wsp. [101] mierzono stężenie surowicze albumin, białka całkowitego oraz IgM podczas krążenia pozaustrojowego. Okazało się, że stężenie IgM już w 5 minucie po rozpoczęciu krążenia pozaustrojowego spadło do 55% wartości przedoperacyjnych i wzrosło do 75% pod koniec operacji.

Każdy uraz wywołuje ogólnoustrojową reakcję kataboliczną [150]. Odbywa się ona torem rozpadu nie tylko tłuszczu, ale i białka. Źródłem białka w okresie pourazowego katabolizmu są głównie mięśnie szkieletowe, a poza tym układ chłonny [164]. Powoduje to osłabienie siły mięśniowej oraz obniża odporność ustroju, powodując zwiększenie podatności na zakażenia.

Trzecią przyczyną obserwowanych zmian może być pooperacyjna immunosupresja. Kahl i wsp. [79] stwierdzili we wczesnym okresie po operacjach kardiochirurgicznych supresję limfocytów T oraz spadek sekrecji immunoglobulin G,

A i M. Potwierdzają to także badania Isshiki i wsp. [63], jak również Faista i wsp. [41]. Podobne rezultaty uzyskali także Eskola i wsp. [40], mierząc funkcję limfocytów B *in vitro* u pacjentów poddanych operacjom na otwartym sercu. Wyżej wymienione wyniki dotyczące immunoglobulin G, A i M wskazują na wagę profilaktyki zakażeń po operacjach, ze względu na znaczne upośledzenie odporności organizmu w okresie pozabiegowym. Jest to szczególnie istotne u chorych z powikłaniem w postaci zawału okołoperacyjnego.

Jeśli chodzi o zachowanie się eozynofilii bezwzględnej u badanych chorych, to uzyskane wyniki są zgodne z doniesieniami, opisującymi spadek ilości krążących eozynofiliów w stanach urazowych, charakteryzujących się podniesionym poziomem glukokortykosteroidów we krwi [56].

Uzyskane w niniejszej pracy wyniki wskazują, że ostry, przejściowy wzrost IgE nie jest związany swoiście tylko z jednym zjawiskiem patologicznym (np. zawałem serca), lecz jest wspólny dla całej rodziny zjawisk, które możemy opisać określeniem "uraz tkanki". Wykazano także, że stopień nasilenia odpowiedzi zależy od siły tego urazu.

Antygenowa swoistość wzmożonego IgE nie została jednoznacznie ustalona. Wyselekcjonowano grupę pacjentów, u których można było oczekiwać obecności swoistych IgE przeciwko pospolitym alergenom wziewnym. W tej grupie po urazie chirurgicznym, pojedyncze, swoiste IgE spadały, podczas gdy inne wzrastały. Wskazywałoby to, iż część pospolitych swoistych IgE mogło być wciągnięte w odpowiedź na uraz tkanki, charakteryzującą się wzrostem IgE.

Poziom IL-4 był u naszych chorych niewykrywalny. Pozostaje to w zgodzie z doniesieniami, w których w chorobach atopowych, pomimo wysokich poziomów IgE, nie wykryto IL-4 w surowicy pacjentów [133].

Ciekawe wydają się wyniki badania mikroheterogenności u kilku pacjentów, które w sposób jednoznaczny wskazują na pojawienie się nowych frakcji IgE, w stosunku do rozdziału przed zabiegiem. Znikają one, gdy poziom IgE zaczyna wracać do wartości wyjściowych. IgE bowiem, podobnie jak pozostałe immunoglobuliny w organizmie, ma charakter poliklonalny. Uraz nie prowokuje zatem "symetrycznego" wzrostu poziomu wszystkich klonów, lecz odpowiedź jest bardziej selektywna, być może związana z wcześniejszą mobilizacją organizmu (alergeny, autoantygeny). Na podstawie uzyskanych wyników można zatem stwierdzić, że w reakcji na uraz mobilizowane są nowe, dotąd "uśpione" klony [90].

Wzrostowi IgE w surowicy krwi towarzyszy wzrost autoprzeciwciał anty-IgE należących do klasy IgG. Jak już wspomniano, te autoprzeciwciała mają zdolność do hamowania lub też nasilania syntezy IgE *in vitro*, co zależy od tego, przeciwko jakiemu epitopowi IgE są skierowane [100]. W ten sposób anty - IgE mogłyby stanowić ważny mechanizm sprzężenia zwrotnego w kontroli produkcji immunoglobuliny E [146]. O możliwym powiązaniu odpowiedzi ze strony anty - IgE z przejściowym wzrostem IgE mogłaby świadczyć też korelacja pomiędzy przyrostami obu wartości.

Podczas gdy poziom całkowitego surowiczego IgG stawał się znamienne obniżony, stężenie podklasy IgG4 wzrastało. Wszystkie dotąd opisane sytuacje kliniczne, w których znajdowano dominującą odpowiedź IgG4, charakteryzowały się wydłużoną ekspozycją na antygen [1]. I tak, podwyższone IgG4 było opisywane

u pacjentów atopowych, u pacjentów uczulonych na pyłki traw poddanych swoistej immunoterapii, u hemofiliików otrzymujących preparaty czynnika VIII, u pszczelarzy ekspozowanych na powtarzające się użądlenia, u pacjentów z filarią i schistosomią oraz astmatyków nie tolerujących aspiryny. IgE i IgG4 wydają się być wspólnie regulowane w atopii i w szeregu innych chorób. IL-13 indukuje niezależną od IL-4 biosyntezę zarówno IgE, jak i IgG4 [122]. Wysokie poziomy IgG4 mogą działać jako przeciwciała blokujące w stosunku do IgE. W końcu zaś nie należy zapominać, że autoprzeciwciała anti-IgE należą w dużym stopniu do podklasy IgG4.

Kiedy po raz pierwszy w II Katedrze Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum UJ zaobserwowano wzrost IgE po zawale serca [153], sądzono, że zjawisko to reprezentuje swoistą odpowiedź immunologiczną na antygeny uwolnione z martwiczej tkanki mięśnia serca. Rezultaty przedstawione w obecnej pracy wskazują, że ma ono jednak charakter bardziej ogólny, poprzedzone jest przez uraz tkanki i jego złożony charakter jest uwidoczniony przez towarzyszące zmiany w licznych, związanych z IgE czynnikach immunologicznych. Przegląd piśmiennictwa dotyczącego powyższego tematu potwierdza ten wniosek.

W 1975 roku Fuller i Keyser [44] opisali spadek IgG, IgM i IgA w surowicy krwi po takich zabiegach chirurgicznych jak histerektomia i appendektomia. Mierzyli oni również poziom IgE w surowicy u kilku pacjentów i zaobserwowali jego wzrost, który jednak nie osiągał znamienności statystycznej. W 1979 roku Gleich i wsp. [51] opisali wzrost poziomu IgE w surowicy krwi u sześciu pacjentów, u których po oparzeniu wykonywano systematycznie pomiary poziomu immunoglobulin. Zostało to następnie potwierdzone przez Polacka i wsp. [120] w większej grupie pacjentów po ciężkich oparzeniach. Niedawno doniesiono także o znacznym wzroście poziomu IgE u pacjentów z przeprowadzoną splenektomią pourazową [22, 28]. W 1992 roku DiPiro i wsp. [38] opisali wzrost IgE w surowicy krwi u chorych po

urazach powypadkowych. Był on szczególnie nasilony u osób, u których jako powikłanie wystąpiła posocznica. Według tych autorów, istnieją co najmniej dwie różne implikacje podniesionego IgE u pacjentów po urazach. Po pierwsze, mechanizmy alergiczne mogą być wciągnięte w fizjologiczną odpowiedź na uraz. Po drugie zaś, IgE mogłaby aktywować liczne komórki, takie jak makrofagi, płytki krwi, eozynofile, limfocyty B, z których wszystkie posiadają receptory błonowe o niskim powinowactwie do IgE. W 1993 roku Takekawa i wsp. [154] opisali ostry wzrost surowiczego stężenia IgE w płucnej chorobie zatorowo - zakrzepowej i podali, że dynamika zmian przypomina opisywaną przez Szczeklika i wsp. [152, 153]. Z kolei Petrasova i wsp. potwierdzili wzrost IgE w zawale serca [117]. Ghosh i wsp. [49] opisali zaś ostatnio wzrost surowiczego IgE, występujący po operacjach pomostowania aortalno - wieńcowego.

Wiadomo, że oś przysadkowo-nadnerczowa wpływa na syntezę immunoglobulin [78, 85]; hormony neuroendokrynne mogą silnie zmieniać produkcję IgE [4]. Opisano ponadto pulsacyjną aktywację osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej podczas dużych zabiegów chirurgicznych [21, 80].

Komórki immunologiczne mają receptory dla : hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP), substancji P, prolaktyny, hormonu wzrostu, sterydów, katecholamin, acetylocholin i opioidów. Wpływają one na układ immunologiczny przez zwiększenie lub supresję funkcji immunologicznej. Także aktywowane immunocyty są zdolne do syntezy i wydzielania małych ilości licznych hormonów.

Istnieją wzajemne, silne powiązania pomiędzy układem immunologicznym a centralnym systemem nerwowym, przy czym oddziaływania są obustronne [15].

Za stwierdzone w niniejszej pracy zmiany immunologiczne mogłyby być zatem odpowiedzialne glukokortykosterydy. Ich stężenie w surowicy krwi wzrasta po stresie

i urazie. U chorych na astmę, co może wydawać się paradoksalne, poziom IgE w surowicy krwi w przeciwieństwie do pozostałych immunoglobulin wzrasta po rozpoczęciu podawania sterydów [140, 176]. Glukokortykosterydy znacząco zwiększają indukowaną przez interleukinę 4 biosyntezę IgE w ludzkich limfocytach obwodowych [65, 171].

Z kolei endogenna interleukina 6, której poziom u badanych przeze mnie pacjentów wzrastał dramatycznie, jest niezbędna dla indukcji syntezy IgE mediowanej przez hydrokortyzon i IL-4; *in vitro* przeciwciała anty - IL-6 silnie hamują syntezę IgE [65]. Wiadomo zaś, że u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym dochodzi do znacznego wzrostu poziomu IL-6 [6, 32]. Wykazano ponadto, że im większy stopień urazu chirurgicznego, tym silniejsza odpowiedź ze strony IL-6, co mogłoby tłumaczyć różny stopień nasilenia wzrostu IgE, zależny od siły urazu, obserwowany w prezentowanej pracy [7, 54, 102, 107].

Istotną rolę w opisywanym zjawisku mogłaby także odgrywać prostaglandyna E₂, której poziom po urazach znamienne wzrasta [42, 93, 94]. Okazuje się, że PGE₂, która ogólnie wywiera działanie immunosupresyjne, równocześnie promuje syntezę IgE [132].

Według ostatnich doniesień [95], mechanizmy immunogenetyczne leżące u podstawy zwiększonej odpowiedzi IgE mogą być podzielone na dwa rodzaje : antygenowo - swoisty i antygenowo - nieswoisty. Pierwszy jest regulowany przez kodowane na HLA-D geny MHC klasy II i dotyczy interakcji pomiędzy limfocytym T a limfocytym B. Drugi rodzaj dotyczy regulacji obejmującej pierwotnie bazofile, mastocyty i prawdopodobnie inne komórki FcεRI⁺, z dodatkowym wciągnięciem limfocytów T. Z kolei stwierdzono niedawno [18, 46], że bazofile są zdolne do

interakcji z limfocytami B, poprzez receptory powierzchniowe CD40 - CD40L, prowadzącej do produkcji IgE. Interakcja ta nie jest spowodowana odpowiedzią na żaden określony antygen. Taki mechanizm właśnie mógłby być odpowiedzialny za rozwój obserwowanego przez nas zjawiska.

Do rozpoczęcia różnicowania nie stykających się dotąd z żadnym bodźcem limfocytów T w kierunku limfocytów Th2 jest potrzebna interleukina 4. Na wczesnym etapie rozwoju reakcji nie ma jednak żadnych limfocytów Th2, potrzebnych do jej dostarczenia. Bazofile i mastocyty mogą wypełniać tę rolę [18, 46]. Wydaje się, że uogólnione wzmożenie syntezy IL-4 mogłoby indukować komórki B (które są przygotowane do produkcji przeciwciał klasy IgG przeciwko szerokiemu spektrum antygenowemu) do przełączenia się w kierunku produkcji immunoglobuliny E. Taki poliklonalny wzrost produkcji IgE nie byłby swoisty dla pospolitych alergenów środowiskowych i w związku z tym nie byłby wykrywany przez testy ze swoistymi alergenami [95]. Korelowałoby to z wynikami prezentowanej przeze mnie pracy.

Również w najnowszych obserwacjach *in vitro* (Stadler i wsp. - dane niepublikowane), wykazano, że w wyniku silnej stymulacji ludzkich obwodowych limfocytów interleukiną 4 i przeciwciałami anti - CD40, następuje przede wszystkim proliferacja nie stykających się dotąd z żadnym alergenem limfocytów B, a więc z założenia produkujących nieswoiste IgE.

Obserwowaną szybką dynamikę zmian stężenia IgE można byłoby wytłumaczyć, gdyby przyjąć, że w produkujących immunoglobulinę E plazmocytach jest już gotowe mRNA, kodujące cząsteczki IgE.

Być może immunoglobulina E spełnia w organizmie człowieka rolę, której dotychczas nie podejrzewano. Centralna pozycja mastocytów w reakcji zapalnej [126] i rola IgE jako swoistego "klucza" do komórek tucznych - to przesłanki, z których wynikać może inna, poza dotąd opisanymi rola immunoglobuliny E. Mogłaby się ona wiązać z odpowiedzią ostrej fazy.

Stymulacja produkcji białek ostrej fazy jest wyzwalana przez zapalne "czynniki spustowe", takie jak : infekcja, oparzenie, martwica, zabieg chirurgiczny oraz nowotwór. Wywołują one odpowiedź szeregu komórek organizmu : makrofagów, fibroblastów, keratynocytów, limfocytów T i komórek endotelium, polegającą na produkcji i uwalnianiu cytokin ostrej fazy, które z kolei stymulują produkcję odpowiednich białek. Dotąd poznane białka ostrej fazy syntetyzowane są głównie przez hepatocyty, chociaż ich źródłem mogą też być monocyty czy leukocyty [85]. Przebieg zmian poziomu IgE, opisany w niniejszej pracy, jest bardzo podobny do zachowania się α_1 -antytrypsyny, białka ostrej fazy.

W podsumowaniu, pozwolę sobie zaproponować nową hipotezę, dotyczącą immunoglobuliny E. Zachowanie się tej immunoglobuliny w odpowiedzi na szereg czynników jest zastanawiająco podobne do zachowania się dodatnich białek ostrej fazy. Powstaje zatem istotne pytanie : **czy immunoglobulina E jest "immunoglobuliną ostrej fazy" ?**

Możemy bowiem obserwować jej przejściowy wzrost po zawale serca, zatorze płuc, operacjach chirurgicznych, oparzeniu, sepsie i ciężkich urazach. Ponadto wiadomo, że mastocyty spełniają osiową rolę w reakcjach zapalnych, zaś inne

komórki, jak eozynofile, makrofagi, płytki i limfocyty B są także wciągnięte w reakcję zapalną.

A zatem, być może, immunoglobulina E, która jest funkcjonalnie ściśle związana z mastocytami, jak również z makrofagami, eozynofilami, płytkami i limfocytami B, bierze udział w reakcji zapalnej, co znajduje odbicie w zastanawiającym zjawisku przejściowego wzrostu IgE po urazie tkanki. Przedstawione przypuszczenie byłoby zgodne z niedawnym spostrzeżeniem, że u pacjentów z aktywnym procesem zapalnym w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (gpp), poziom IgE jest znamienne większy niż podczas nieaktywnej fazy choroby i u ludzi zdrowych [87].

Za stosunkowo szybkie ograniczenie odpowiedzi ostrej fazy po zniknięciu czynnika wyzwalającego jest odpowiedzialny złożony mechanizm, lecz najważniejsze wydaje się być działanie glukokortykosterydów, za którym podąża IL-4, IL-6 i IL-13 [85]. Te wszystkie międzykomórkowe molekuly sygnalizacyjne są także kandydatami w wywoływaniu biosyntezy IgE po urazie tkanki. Jeśliby tak było, w takim wypadku wzrost IgE mógłby stanowić część mechanizmu odpowiedzialnego za przerwanie odpowiedzi ostrej fazy.

Dalsze badania, szczególnie na poziomie molekularnym, pozwolą z pewnością na wyjaśnienie istoty opisywanych tutaj zmian.

Rozdział 7

WNIOSKI

1) Po urazie tkanki (operacje kardiochirurgiczne, zawał okołoperacyjny mięśnia serca, operacje torakochirurgiczne i operacje w zakresie jamy brzusznej) dochodzi do charakterystycznego, przejściowego wzrostu stężenia immunoglobuliny E w surowicy krwi. Osiąga on szczyt około 5 doby po urazie, po czym stopniowo powraca do wartości wyjściowych.

2) Wzrost IgE nie jest zatem swoisty wyłącznie dla zawału serca, lecz występuje również w innych stanach urazowych.

3) Stopień opisywanego wzrostu zależy od siły urazu na ustrój; jest największy w przypadku operacji pomostowania aortalno - wieńcowego powikłanej zawałem okołoperacyjnym, zaś najmniejszy w niepowikłanych, niedużych operacjach jamy brzusznej.

4) Całkowicie odmiennie podczas urazu zachowują się pozostałe immunoglobuliny : G, A i M, których poziom spada po operacji, a następnie wraca do wartości wyjściowych. Spadek ten również zależy od siły urazu tkanki; towarzyszy mu gwałtowne zmniejszenie liczby eozynofiliów we krwi z ich następnym szybkim wzrostem, przekraczającym przejściowo poziom przedoperacyjny.

5) Przejściowemu wzrostowi IgE towarzyszy także wzrost autoprzeciwciał anty - IgE, podklasy 4 Immunoglobuliny G, interleukiny 6 i α_1 - antytrypsyny.

6) Na szczycie wzrostu pojawiają się nowe, nie obserwowane przed urazem typy białek IgE, które następnie stopniowo znikają.

7) Przeciwciała swolste IgE nie wykazują istotnych zmian podczas okresu przejściowego wzrostu całkowitego IgE.

8) W złożonej odpowiedzi ustroju na uraz tkanki, cechującej się przejściowym wzrostem poziomu IgE, odgrywać może rolę współdziałanie glukokortykosteroidów i cytokin, zwłaszcza interleukiny 6.

Rozdział 8

STRESZCZENIE

W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia, wskazujące na zastanawiające zjawisko przejściowego wzrostu poziomu surowiczego immunoglobuliny E w odpowiedzi na zawał serca. Celem powyższej pracy było dokładne zbadanie tego zjawiska. Wzięto pod uwagę pięć grup. Pierwszą stanowiło 39 pacjentów poddanych operacji kardiochirurgicznej pomostowania aortalno - wieńcowego (coronary artery bypass graft), z rozpoznaniem jako powikłanie operacji zawałem okołoperacyjnym mięśnia serca (perioperative myocardial infarction), wykrytych wśród 600 pacjentów poddanych tej operacji. W skład drugiej grupy weszło 42 pacjentów poddanych operacji pomostowania aortalno - wieńcowego bez powikłań. Grupa trzecia to 33 pacjentów poddanych operacjom torakochirurgicznym, podczas gdy grupę czwartą stanowiło 35 pacjentów z wykonywaną operacją w obrębie jamy brzusznej. Piąta grupa - to grupa kontrolna, licząca 30 osób.

We wszystkich pięciu grupach u każdego pacjenta pobierano próbki krwi : przed operacją i 8 kolejnych próbek po operacji (w 8 h, 16 h, 24 h, 48 h, 72 h, 120 h, 168 h i 216 h po zabiegu). Mierzono poziom immunoglobulin : E, G, A i M oraz poziom eozynofilii bezwzględnej.

Stwierdzono znamienne statystycznie wzrost poziomu IgE we wszystkich grupach, z wyjątkiem grupy kontrolnej, ze szczytem w 5 dobie po operacji i następnym spadkiem wartości. Wzrost ten miał jednak różny stopień w poszczególnych grupach, zależny od siły urazu.

W uderzającym kontraście do powyższych wyników zachowywały się pozostałe immunoglobuliny - następował znamienne statystycznie spadek wartości, a

następnie powrót do poziomów wyjściowych. W przypadku eozynofilii bezwzględnej występował zaś spadek, a następnie wzrost powyżej wartości przedoperacyjnych.

U 32 pacjentów z wysokimi przedoperacyjnymi wartościami IgE (powyżej 100 IU/ml), poddanych pomostowaniu aortalno - wieńcowemu, zbadano także w dwóch próbkach - przed operacją oraz w 5 dobie po operacji poziomy : podklasy 4 immunoglobuliny G, autoprzeciwciał anty - IgE klasy IgG (w postaci wolnej i skompleksowanej) oraz swoistych IgE, skierowanych przeciwko 8 pospolitym alergenom wziewnym. Stwierdzono znamiennej statystycznie wzrost IgG4 oraz autoprzeciwciał anty - IgE. Natomiast nie stwierdzano znamiennej wzrostu wartości w obrębie swoistych IgE, z wyjątkiem przeciwciał przeciwko pyłkom bylicy.

U 20 dobranych losowo pacjentów, poddanych operacji pomostowania aortalno - wieńcowego zbadano w 9 kolejno pobranych próbkach surowicze poziomy : IL-6, IL-4, IFN- γ i α 1-antytrypsyny. Stwierdzono znamiennej statystycznie wzrost IL-6 i α 1-antytrypsyny, natomiast IFN- γ pozostawał na tym samym poziomie. Poziomy IL-4 w surowicy były niemierzalne u badanych pacjentów.

Wykonano także u 5 pacjentów rozkład immunoglobuliny E metodą immunoblottingu i stwierdzono zmiany w zakresie mikroheterogenności IgE na szczycie pooperacyjnego wzrostu wartości, w porównaniu z okresem przedoperacyjnym.

Przyczyną obserwowanego zjawiska mogłoby być przejściowe zwiększenie syntezy IgE pod wpływem szeregu czynników, których poziom wzrasta w urazie, takich jak glukokortykosterydy i interleukina 6.

W dyskusji została postawiona hipoteza, że immunoglobulina E być może spełnia w organizmie człowieka rolę "immunoglobuliny ostrej fazy".

Rozdział 9

PIŚMIENNICTWO

1. Aalberse R.C., van der Graag R., van Leeuwen J.: Serologic aspects of IgG4 antibodies. I. Prolonged immunization results in an IgG4 - restricted response. *J. Immunol.* 1983, 130, 722-726.
2. ACA / AHA Guidelines and Indications for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures. (Subcommittee on Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 1991, 83, 1125-1173.
3. Aebischer I., Stämpfli M.R., Zurcher A., Miescher S., White R.R., Stadler B.M.: Immunoglobulin E synthesis and the brain. *Allergy Clin. Immunol. News* 1993, 5, 169-170.
4. Aebischer I., Stämpfli M.R., Zurcher A., Miescher S., Urwyler A., Frey B., Luger T., White R.R., Stadler B.M.: Neuropeptides are potent modulators of human in vitro immunoglobulin E synthesis. *Eur. J. Immunol.* 1994 (In press.)
5. Aversa G., Punnonen J., de Vries J.E.: The 26-kD transmembrane form of tumor necrosis factor alpha on activated CD4+ T cell clones provides a costimulatory signal for human B cell activation. *J. Exp. Med.* 1993, 177, 1575-1585.
6. Baigrie R.J., Lamont P.M., Dallman M., Morris P.J.: The release of interleukin-1 beta (IL-1) precedes that of interleukin 6 (IL-6) in patients undergoing major surgery. *Lymphokine Cytokine Res.* 1991, 10, 253-256.
7. Baigrie R.J., Lamont P.M., Kwiatkowski D., Dallman M.J., Morris P.J.: Systemic cytokine response after major surgery. *Br. J. Surg.* 1992, 79, 757-760.
8. Balderman S.C., Bhayana J.N., Steinbach J.J.: Perioperative myocardial infarction : a diagnostic dilemma. *Ann. Thorac. Surg.* 1980, 30, 370-377.
9. Barbee R.A., Halonen M., Lebowitz M., Burrows B.: Distribution of IgE in a community population sample : correlations with age, sex, and allergen skin test reactivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1981, 68, 106-111.
10. Barnes C.S., Upadrashta B., Pacheco F., Portnoy J.: Enhanced sensitivity of immunoblotting with peroxidase-conjugated antibodies using an adsorbed substrate method. *J. Chromatogr.* 1993, 613, 281-288.

11. Baumann H., Gauldie J.: Regulation of hepatic acute phase plasma protein genes by hepatocyte stimulating factors and other mediators of inflammation. *Mol. Biol. Med.* 1990, 7, 147.
12. Baur H.R., Peterson T.A., Amar D.: Predictors of perioperative myocardial infarction in coronary artery operation. *Ann. Thorac. Surg.* 1981, 31, 36-44.
13. Bazarał M., Orgel H.A., Hamburger R.N.: Genetics of IgE and allergy: serum IgE levels in twins. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1974, 54, 288-304.
14. Bienenstock J., Tomioka M., Stead R., Ernst P., Jordana M., Gauldie J., Dolovich J., Denburg J.: Mast cell involvement in various inflammatory processes. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987, 135, S5-S8.
15. Blalock J.E.: Production of peptide hormones and neurotransmitters by the immune system. W: Blalock J.E. (Ed). *Neuroimmunoendocrinology*, 2nd edn. (Chem. Immunol. 52). Basel : Karger, 1992 .
16. Bonnefoy J.Y., Aubry J.P., Gauchat J.F.: Receptors for IgE. *Curr. Opin. Immunol.* 1993, 5, 944-999.
17. Brostoff J., Scadding G.K., Male D., Roitt I.M.: *Clinical Immunology*. Gower Medical Publishing, London 1991.
18. Brunner T., Heusser C.H., Daninden C.A.: Human peripheral blood basophils primed by interleukin 3 (IL-3) produce IL-4 in response to immunoglobulin E receptor stimulation. *J. Exp. Med.* 1993, 177, 605-611.
19. Brzezińska - Błaszczuk E.: The role of mast cells in inflammatory reactions. *Immunol. Pol.* 1993, 18, 107-121.
20. Buckley H., Fiscus S.A.: Serum IgD and IgE concentrations in immunodeficiency diseases. *J. Clin. Invest.* 1975, 55, 157-165.
21. Calogero A.E., Norton J.A., Sheppard B.C., Listwak S.J., Cromack D.T., Wall R., Jensen R.T., Chrousos G.P.: Pulsatile activation of the hypothalamic - pituitary - adrenal axis during major surgery. *Metabolism* 1992, 41, 839-845.
22. Carbonell - Tatay F., Balsalobre B.: Humoral immunity following splenectomy in adults. *Rev. Clin. Esp.* 1992, 190, 447-449.
23. Carini C., Fratazzi C.: Detection of IgG subclasses with anti-IgE activity in patients with atopic diseases. *Inter. Arch. Allergy Immunol.* 1992, 98, 227-232.
24. Carini C., Fratazzi C., Barbato M.: IgG autoantibody to IgE in atopic patients. *Ann. Allergy* 1988, 60, 48-52.

25. Chazan R.: Rola receptora beta - adrenergicznego w astmie oskrzelowej. *Pneumonol. Pol.* 1990, 58, 343-349.
26. Chazan R., Azzabi M., Droszcz W.: Rola eozynofilii w astmie oskrzelowej. Postępy pneumonologii. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1992, 88, 256-259.
27. Chazan R., Walajtys - Rode E., Grubek - Jaworska H., Madalińska M., Droszcz W.: In vitro and in vivo effect of salbutamol on histamine release from human basophils. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1991, 29, 9-13.
28. Chelazzi G., Pinotti G., Nicora C., Rossi D., Senaldi G.: Increased total serum IgE concentration in patients who have undergone splenectomy after trauma. *J. Clin. Pathol.* 1985, 38, 1309-1310.
29. Coetzee A.R., van der Merwe W.L., Taljaard J.J., Els D.: The effect of acute haemodilution during cardiopulmonary bypass on blood calcium, pH, phosphorus and protein values. *S. Afr. Med. J.* 1983, 64, 613-617.
30. Coka A.F., Cooke R.A.: On the classification of the phenomenon of hypersensitiveness. *J. Immunol.* 1923, 8, 163.
31. Cookson W.O., Sharp P.A., Faux J.A., Hopkin J.M.: Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* 1989, 1, 1292-1295.
32. Cruickshank A.M., Fraser W.D., Burns H.J.G., Van Damme J., Shenkin A.: Response of serum interleukin 6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin. Sci.* 1990, 79, 161-165.
33. Deeg H.J., Storb R.: Acute and chronic graft-versus-host disease : clinical manifestations, prophylaxis and treatment. *J. Natl. Cancer Inst.* 1986, 76, 1325-1328.
34. De Hert S.G., Adriaensen H.F.: Perioperative myocardial ischemia and infarction in connection with cardiac and non-cardiac surgery. *Acta Chir. Belg.* 1989, 89, 66-77.
35. De Weck A.L.: The potential roles of immunoglobulins in immunoglobulin - E - mediated diseases. W: Immunotherapy. Acad. Press, London 1981, 205.
36. Delespesse G., Sarfati M., Heusser C.: IgE synthesis. *Curr. Opin. Immunol.* 1990, 2, 506-512.
37. Delespesse G., Sarfati M., Hofstetter H.: Human IgE - binding factors. *Immunol. Today* 1989, 10, 159-164.
38. DiPiro J.T., Hamilton R.G., Howdieschell T.R., Adkinson N.F., Mansberger A.R.: Total IgE in plasma is elevated after traumatic injury and is associated with sepsis syndrome. *Ann. Surg.* 1992, 215, 460-466.

39. Droszcz W.: Astma oskrzelowa. wyd I., PZWL, Warszawa 1991.
40. Eskola J., Salo M., Viljanen M.K., Ruuskanen O.: Impaired B lymphocyte function during open-heart surgery. Effects of anaesthesia and surgery. *Br. J. Anaesth.* 1984, 56, 333-338.
41. Faist E., Kupper T.S., Baker C.C., Chaudry I.H., Dwyer J., Baue A.E.: Depression of cellular immunity after major trauma. *Arch. Surg.* 1986, 121, 1000-1005.
42. Faist E., Mewes A., Baker C.C.: Prostaglandin E2 (PGE2) - dependent suppression of interleukin alpha (IL-2) production in patients with major trauma. *J. Trauma* 1987, 27, 837-848.
43. Force T., Hibberd P., Weeks G., Kemper A.J., Bloomfield P., Tow D., Josa M., Khuri S., Parisi A.F.: Perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. Clinical significance and approach to risk stratification. *Circulation* 1990, 82, 903-912.
44. Fuller J.M., Keyser J.W.: Serum immunoglobulins after surgical operation. *Clin. Chem.* 1975, 21, 667-671.
45. Gardner M.J., Johnstone D.E., Lalonde L., Mac Kenzie R., Cousins C., Murphy D., Chandler B.M.: Perioperative myocardial infarction with coronary artery surgery : diagnosis, incidence and consequences. *Can. J. Cardiol.* 1987, 3, 336-341.
46. Gauchat J.F., Henchoz S., Mazzei G., Aubry J.P., Brunner T., Blasey H., Life P., Talabot D., Flores - Romo L., Thompson J.: Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils. *Nature* 1993, 365, 340-343.
47. Gauldie J.: Acute phase response. W: *Encyclopedia of Human Biology*, vol. 1., Pulbecco R. (Ed), Academic Press, San Diego, 1991.
48. Geisterfer M., Richards C., Baumann M., Fey G., Gwynne D., Gauldie J.: Regulation of IL-6 and IL-6 receptor in acute inflammation in vivo. *Cytokine* 1993, 1, 5.
49. Ghosh P.K., Pohla - Gubo G., Pohla H., Antretter H., Unger F.: Perioperative immunoglobulin E response to coronary artery bypass grafting. *J. Cardiovasc. Surg. Torino* 1992, 33, 28-32.
50. Gulbis B., Unger P., Lenaers A., Desmet J.M., Ooms H.A.: Mass concentration of creatine kinase MB isoenzyme and lactate dehydrogenase isoenzyme 1 in diagnosis of perioperative myocardial infarction after coronary bypass surgery. *Clin. Chem.* 1990, 36, 1784-1788.
51. Gleich G.J., Dunnette S.L., Volenec F.J., Mani M.M.: Quantification of serum IgE in patients with burns. *Clin. Allergy* 1979, 9, 133-139.
52. Gordon J.R., Burd P.R., Galli S.J.: Mast cells as a source of multifunctional cytokines. *Immunology Today* 1990, 11, 458-464.

53. Griesmacher A., Grimm M., Schreiner W., Muller M.M.: Diagnosis of perioperative myocardial infarction by considering relationship of postoperative electrocardiogram changes and enzyme increases after coronary artery bypass operation. *Clin. Chem.* 1990, 36, 883-887.
54. Hack C.E., De Groot E.R., Felt - Bersma R.J., Nuijens J.H., Strack Van Schijndel R.J.: Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* 1989, 74, 1704-1710.
55. Halpern G.M.: Critical evaluation of the clinical relevance of the IgG subclasses assays. *Allerg. Immunol. Paris* 1993, 25, 10-18.
56. Hallgren R., Venge P., Cullhed I., Olsson I.: Blood eosinophils and eosinophil cationic protein after acute myocardial infarction or corticosteroid administration. *Br. J. Haematol.* 1979, 42, 147-154.
57. Heusser C.H., Bews J., Brinkmann V., Delespesse G., Kilcherr E., Ledermann F., Le Gros G., Wagner K.: New concepts of IgE regulation. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1991, 94, 87-90.
58. Holter W.: Regulation of interleukin 4 production and of interleukin 4 - producing cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1992, 98, 273-278.
59. Ingänas M., Johansson S.G.O., Bennich H.: Anti-IgE antibodies in human serum : occurrence and specificity. *Int. Archs. Allergy Appl. Immunol.* 1981, 65, 51-61.
60. Ishizaka K., Ishizaka T.: Identification of γ E - antibodies as a carrier of reaginic activity. *J. Immunol.* 1967, 99, 1187.
61. Ishizaka K., Ishizaka T., Hornbrook H.M.: Physicochemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. *J. Immunol.* 1966, 97, 75-85.
62. Israel - Biet D., Labrousse F., Tourani J.M., Sors H., Andrieu J.M., Even P.: Elevation of IgE in HIV - infected subjects : a marker of poor prognosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992, 89, 68-75.
63. Isshiki A., Minami Y., Yoshimatsu N., Kusagaya H., Fujita R., Ito S., Ohmi A.: Changes in catecholamine and immunoglobulin during anesthesia for cardiac surgery - a comparison of valve replacement and aorto - coronary bypass surgery. *Masui* 1989, 38, 1583-1587.
64. Iwamoto I., Nawata Y., Koike T., Tanaka M., Tomioka H., Yoshida S.: Relationship between anti - IgE autoantibody and severity of bronchial asthma. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunology* 1989, 90, 414-416.
65. Jabara H.H., Ahern D.J., Vercelli D., Geha R.S.: Hydrocortisone and IL-4 induce IgE isotype switching in human B cells. *J. Immunol.* 1991, 147, 1557-1560.

66. Jabara H.H., Loh R., Ramesh N., Vercelli D., Geha R.S.: Sequential switching from μ to ϵ via γ 4 in human B cells stimulated with IL-4 and hydrocortisone. *J. Immunol.* 1993, 151, 4528-4533.
67. Jakóbsiak M.: Immunologia. wyd I., PWN, Warszawa 1993.
68. Jansen N.J., van Oeveren W., van Vliet M., Stoutenbeek C.P., Eysman L., Wildevuur C.R.: The role of different types of corticosteroids on the inflammatory mediators in cardiopulmonary bypass. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1991, 5, 211-217.
69. Janosi A., Hankoczy J., Vertes A., Kadar A., Feher A., Arvay A.: Preoperative silent myocardial ischemia. Has it prognostic significance? *Cardiology* 1991, 78, 95-98.
70. Jawień J.: Autoprzeciwiała anty - IgE u człowieka : ich występowanie i znaczenie. *Immunol. Pol.* 1993, 18, 159-170.
71. Jawień J., Naskalski J., Działkowiak A., Szczeklik A.: Diagnostyka zawału okołoperacyjnego serca w zabiegach pomostowania aortalno - wieńcowego. *Kardiol. Pol.* 1993, 39, 478-484.
72. Jensen - Jarolim E., Vogel M., de Weck A.L., Stadler B.M.: Anti - IgE autoantibodies mistaken for specific IgG. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992, 89, 31-43.
73. Johansson S.G.O.: Anti-IgE antibodies in human serum. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986, 77, 555-557.
74. Johansson S.G.O., Bennich H.: Immunological studies of an atypical myeloma immunoglobulin. *Immunology* 1967, 13, 381-394.
75. Johansson S.G.O., Bennich H., Wide L.: A new class of immunoglobulins in human serum. *Immunology* 1968, 14, 265.
76. Johansson S.G.O., Bennich H.: Studies on a new class of human immunoglobulins. Nobel Symposium 3. Alqvist and Wiksell, Stockholm 1967.
77. Johansson S.G.O., Berg T., Foucard T.: Circulating IgE antibodies measured by RAST and their significance in allergic diseases. W : The biological role of the immunoglobulin E system. Ishizaka K., Dayton D.H. (ed.) Washington 1972, U.S. Department of Health, Education and Welfare, pp.211-219.
78. Johnson H.M., Smith E.M., Torres B.A., Blalock J.E.: Regulation of the in vitro antibody response by neuroendocrine hormones. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1992, 79, 4171.
79. Kahl W., Runge M., Arndt R., Rehpennig W., Rodewald G.: Changes in immunologic parameters following heart operations with special reference to the postcardiotomy syndrome. (Veränderungen immunologischer Parameter nach Herzoperationen unter besonderer Berücksichtigung des Postkardiotomiesyndroms.) *Herz* 1986, 11, 237-248.

80. Khansari D.N., Murgu A.J., Faith R.E.: Effects of stress on the immune system. *Immunol. Today* 1990, 11, 170-175.
81. Kimata H., Yoshida A., Ishioka C., Lindley I., Mikawa H.: Interleukin 8 (IL-8) selectively inhibits immunoglobulin E production induced by IL-4 in human B cells. *J. Exp. Med.* 1992, 176, 1227-1291.
82. King C.L., Nutman T.B.: IgE and IgG subclass regulation by IL-4 and IFN-gamma in human helminth infections. Assessment by B cell precursor frequencies. *J. Immunol.* 1993, 151, 458-465.
83. Kinoshita K., Tsuruhara Y., Tokunaga K.: Delayed time to peak serum myoglobin level as an indicator of cardiac dysfunction following open heart surgery. *Chest* 1991, 99, 1398-1402.
84. Koike T., Tsutsumi A., Nawata Y., Tomioka H., Yoshida S.: Prevalence and role of IgG anti-IgE autoantibody in allergic disorders. *Monogr. Allergy* 1989, 26, 165-175.
85. Koj A., Gauldie J., Baumann H.: Biological perspectives of cytokine and hormone networks. W : Acute Phase Proteins : Molecular Biology, Biochemistry, and Clinical Applications. (edited by Mackiewicz A., Kushner I., Baumann H.) CRC Press, USA, Boca Raton, 1993. str. 275-287.
86. Kushner I.: The phenomenon of the acute phase response. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 1982, 39, 389.
87. Kutsyk R.V., Neiko I.M.: The level of total immunoglobulin E in the blood serum of rheumatism patients. *Vrach. Delo* 1992, 10, 35-37.
88. Le Coniat M., Kinet J.P., Berger R.: The human genes for the alpha and gamma subunits of the mast cell receptor for immunoglobulin E are located on human chromosome band 1 q 23. *Immunogenetics* 1990, 32, 183-186.
89. Leung D.Y.: Mechanisms controlling the human immunoglobulin E response : new directions in the therapy of allergic diseases. *Pediatr. Res.* 1993, 33 (1 suppl.), S 56-61.
90. Mac Donald S., White J.M., Kagey - Sobotka A., Macglashan D.W., Lichtenstein L.M.: The heterogeneity of human IgE exemplified by the passive transfer of D₂₀ sensitivity. *Clin. Exp. Allergy* 1991, 21, 133-138.
91. Mackiewicz S.: Immunologia. wyd II., PZWL, Warszawa 1991.
92. Mackiewicz S., Wiktorowicz K.: Immunologia w zarysie. wyd I., PZWL, Warszawa 1990.
93. Marcinkiewicz J.: In vitro cytokine release by activated murine peritoneal macrophages : role of prostaglandins in the differential regulation of tumor necrosis factor alpha, interleukin 1, and interleukin 6. *Cytokine* 1991, 3, 327-332.

94. Marcinkiewicz J., Radziszewski W., Chain B.M.: Prostaglandin E2 (PGE2) differentially regulates the production of IL-2 and IL-3 by murine immune T-cells. *Folia Histochem. Cytobiol.* 1992, 30, 1-4.
95. Marsh D.G., Neely J.D., Breazeale D.R., Ghosh B., Freidhoff L.R., Ehrlich - Kautzky E., Schou C., Krishnaswamy G., Beaty T.H.: Linkage analysis of IL-4 and other chromosome 5 q 31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science* 1994, 264, 1152-1156.
96. Matsukura H., Shimizu M., Nisibe M., Kudou Y., Takahira M., Edasawa H., Matano J., Kawakami T., Takeda H., Suguwara H.: Clinical study of serum enzyme and metabolic changes after extracorporeal circulation - comparison with the surgery of aortic aneurysm. *Hokkaido Igaku Zasshi* 1986, 61, 177-185.
97. Mayer P., Geissler K., Valent P., Ceska M., Bettelheim P., Liehl E.: Recombinant human interleukin 6 is a potent inducer of the acute phase response and elevates the blood platelets in nonhuman primates. *Exp. Hematol.* 1991, 19, 688-696.
98. Mc Ewen B.J.: Eosinophils: a review. *Vet. Res. Commun.* 1992, 16, 11-14.
99. Mc Kenzie A.N., Culpepper J.A., de Waal - Malefyt R., Briere F., Punnonen J., Aversa G., Sato A., Dang W., Cocks B.G., Menon S.: Interleukin 13, a T - cell - derived cytokine that regulates human monocyte and B - cell function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1993, 90, 3735-3739.
100. Miescher S., Vogel M., Stämpfli M.R., Stadler B.M.: Not all anti - IgE are the same - the effect of anti - IgE antibodies on IgE binding to FcεRII correlate with their epsilon domain specificity. *Allergy Clin. Immunology News.* 1993, 5, 163-164.
101. Miholic J., Graninger W., Havel M., Klepetko W., Laufer G., Sandtner W.: Plasma fibronectin, albumin, IgM and total protein during cardiopulmonary bypass. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1985, 33, 176-178.
102. Miyao Y., Yasue H., Ogawa H., Misumi I., Masuda T., Sakamoto T., Morita E.: Elevated plasma interleukin-6 levels in patients with acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1993, 6, 1299-1304.
103. Nakajima K., Hirano T.: Basic and clinical aspects of IL-6. *Gan To Kagaku Ryoho* 1991, 18, 505-514.
104. Nakajima K., de Weck A.L., Stadler B.M.: Effect of anti-IgE antibodies on IgE binding to CD 23. *Allergy* 1989, 44, 187-191.
105. Nathan C., Spom M.: Cytokines in context. *J. Cell. Biol.* 1991, 113, 981.

106. Nawata Y., Koike T., Iwamoto I., Tomioka H., Yoshida S., Yanagisawa T., Kumagai A.: Anti - IgE antibody in the sera from asthmatic patients. II. Establishment of enzyme immunoassay. *Arerugi* 1984, 33, 35-42.
107. Nijsten M.W., Hack C.E., Helle M., Ten - Duis H.J., Klasen H.J., Aarden L.A.: Interleukin - 6 and its relation to the humoral immune response and clinical parameters in burned patients. *Surgery* 1991, 109, 761-767.
108. Nilsson L., Brunnkvist S., Nilsson U., Nystrom S.O., Tyden H., Venge P., Aberg T.: Activation of inflammatory systems during cardiopulmonary bypass. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1988, 22, 51-53.
109. Nissim A., Eshhar Z.: The human mast cell receptor binding site maps to the third constant domain of immunoglobulin E. *Mol. Immunol.* 1992, 29, 1065-1072.
110. Nissim A., Jouvin M.H., Eshhar Z.: Mapping of the high affinity Fc epsilon receptor binding site to the third constant region domain of IgE. *EMBO - J.* 1991, 10, 101-107.
111. Oldenburg H.S., Rogy M.A., Lazarus D.D., Van Zee K.J., Keeler B.P., Chizzonite R.A., Lowry S.F., Moldawer L.L.: Cachexia and the acute - phase protein response in inflammation are regulated by interleukin 6. *Eur. J. Immunol.* 1993, 23, 1889-1894.
112. Oysel N., Bonnet J., Vergnes C., Benchimol D., Boisseau M.R., Moreau C., Bernadet P., Baudet E., Larrue J., Bricaud H.: Risk factors for myocardial infarction during coronary artery bypass graft surgery. *Eur. Heart J.* 1989, 10, 806-815.
113. Ozkan A.N., Hoyt D.B., Ninnemann J.L., Mitchell M.D.: Trauma peptide - mediated prostaglandin E2 biosynthesis : a potential mechanism for trauma - induced immunosuppression. *Immunol. Lett.* 1988, 17, 79-83.
114. Padlan E.A., Helm B.A.: A modeling study of the alpha subunit of human high - affinity receptor for immunoglobulin E. *Receptor* 1992, 2, 129-144.
115. Parry - Billings M., Baigrie R.J., Lamont P.M., Morris P.J., Newsholme E.A.: Effects of major and minor surgery on plasma glutamine and cytokine levels. *Arch. Surg.* 1992, 127, 1237-1240.
116. Pene J.: Regulatory role of cytokines and CD 23 in the human IgE antibody synthesis. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1989, 90 (suppl. 1), 32-40.
117. Petrasova D., Kollar J., Lackova V., Hijova E.: Immunoglobulin E and acute myocardial infarction. *Vnitr. Lek.* 1993, 39, 559-563.
118. Piccinni M.P., Macchia D., Parronchi P., Giudizi M.G., Bani D., Alterini R., Grossi A., Ricci M., Maggi E., Romagnani S.: Human bone marrow non-B, non-T cells produce interleukin 4 in response to cross - linkage of Fc epsilon and Fc gamma receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1991, 88, 8656-8660.

119. Plaut M., Pierce J.H., Watson C.J., Hanley - Hyde J., Nordan R.P., Paul W.E.: Mast cell lines produce lymphokines in response to cross - linkage of FcεRI or to calcium ionophores. *Nature* 1989, 339, 64-67.
120. Polacek V., Jira M., Fara M., Strejcek J., Konigova R.: Immunoglobulin E in patients with severe burns. *Burns Incl. Therm. Inj.* 1987, 13, 458-461.
121. Ptak W.: Podstawy immunologii. wyd I., PZWL, Warszawa 1987.
122. Punnonen J., Aversa G., Cocks B.G., Mc Kenzie A.N., Menon S., Zurawski G., de Waal - Malefyt R., de Vries J.E.: Interleukin 13 induces interleukin 4 - independent IgG4 and IgE synthesis and CD 23 expression by human B cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1993, 90, 3730-3734.
123. Religa Z.: Zarys kardiochirurgii. wyd. I., PZWL, Warszawa 1993.
124. Rigley K.P., Thurstan S.M., Callard R.E.: Independent regulation of interleukin 4 (IL-4) - induced expression of human B cell surface CD 23 and IgM : functional evidence for two IL-4 receptors. *Int. Immunol.* 1991, 3, 197-203.
125. Rihoux J.P.: The allergic reaction. wyd II., UCB Pharmaceutical Sector, Bruksela 1993.
126. Roitt I.M., Brostoff J., Male D.K.: Immunology. wyd III., Mosby - Year Book Europe Ltd., London 1993.
127. Romagnani S.: Regulation and dysregulation of human IgE synthesis. *Immunol. Today* 1990, 11, 316-321.
128. Romagnani S.: Human TH1 and TH2 subsets : regulation of differentiation and role in protection and immunopathology. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1992, 98, 279-285.
129. Romagnani S.: Human TH1 and TH2 subsets : doubt no more. *Immunol. Today* 1991, 12, 256-257.
130. Romański B.: Alergologia dla internistów. wyd. III., PZWL, Warszawa 1987.
131. Romański B.: Przyczyny zwiększenia stężenia IgE w organiźmie. *Pol. Tyg. Lek.* 1988, 43, 1347-1351.
132. Roper R.L., Phipps R.P.: Prostaglandin E2 and cAMP inhibit B lymphocyte activation and simultaneously promote IgE and IgG1 synthesis. *J. Immunol.* 1992, 149, 2984-2991.
133. Rousset F., Robert J., Andary M., Bonnin J.P., Souillet G., Chretien I., Briere F., Pene J., de Vries J.E.: Shifts in interleukin-4 and interferon - gamma production by T cells of patients with elevated serum IgE levels and the modulatory effects of these lymphokines on spontaneous IgE synthesis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991, 87, 58-69.

134. Rucker C.M., Dugall J.C., Ganter E.L., Kartub M.G.: The detection of perioperative myocardial infarction in aortocoronary bypass surgery. *Chest* 1979, 75, 300-305.
135. Saarinen U.M., Strandjord S.E., Warkentin P.I., Cheung N.K., Lazarus H.M., Coccia P.F.: Differentiation of presumed sepsis from acute graft - versus - host disease by C - reactive protein and serum total IgE in bone marrow transplant recipients. *Transplantation* 1987, 44, 540-546.
136. Sandford A.J., Shirakawa T., Moffatt M.F., Daniels S.E., Ra C., Faux J.A., Young R.P., Nakamura Y., Lathrop G.M., Cookson W.O.: Localisation of atopy and beta subunit of high - affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) on chromosome 11 q. *Lancet* 1993, 341, 332-334.
137. Saryan J.A., Rapoport J., Leung D.Y., Parkman R., Geha R.S.: Regulation of human immunoglobulin E synthesis in acute graft versus host disease. *J. Clin. Invest.* 1983, 71, 556-564.
138. Seguin J.R., Saussine M., Ferriere M., Leger J.J., Leger J., Larue C., Calzolari C., Grolleau R., Chaptal P.A.: Myosin : a highly sensitive indicator of myocardial necrosis after cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1989, 98, 397-401.
139. Seghal P.B., Grieninger G., Tosato G.: Regulation of the acute phase and immune responses : interleukin - 6. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1987, i, 557.
140. Settipane G.A., Pudupakkam R.K., Mc Gowan J.H.: Corticosteroid effect on immunoglobulins. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1978, 62, 162-166.
141. Shapira S.K., Vercelli D., Jabara H.H., Fu S.M., Geha R.S.: Molecular analysis of the induction of immunoglobulin E synthesis in human B cells by interleukin 4 and engagement of CD 40 antigen. *J. Exp. Med.* 1992, 175, 289-292.
142. Stadler B.M.: Anti - IgE autoantibodies : a possible specific feedback on the cytokine network in allergy ? *Eur. Cytokine Netw.* 1992, 3, 437-441.
143. Stadler B.M.: A new concept for human IgE regulation. *Allergy Clin. Immunol. News* 1993, 5, 160-162.
144. Stadler B.M., Furukawa K.: Immunoglobulin E regulation beyond the cytokine network. *Allergy Clin. Immunol. News* 1993, 5, 160-162.
145. Stadler B.M., Gang Q., Vogel M., Jarolim E., Miescher S., Aebischer I., de Weck A.L.: IgG anti - IgE autoantibodies in immunoregulation. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1991, 94, 83-86.
146. Stadler B.M., Stämpfli M.R., Vogel M., Aebischer I., Furukawa K., Holzner M.E., Rudolf M.P., Miescher S.: A specific feedback by anti - IgE autoantibodies on the cytokine network in allergy. *Agents Actions Suppl.* 1993, 40, 144-152.

147. Stämpfli M.R., Miescher S., Stadler B.M.: Control of human IgE synthesis by anti - IgE antibody. *Allergy Clin. Immunol. News* 1993, 5, 165-166.
148. Sutherland M., Blaser K., Pene J.: Effects of interleukin - 4 and interferon - gamma on the secretion of IgG4 from human peripheral blood mononuclear cells. *Allergy* 1993, 48, 504-510.
149. Sutton B.J., Gould H.J.: The human IgE network. *Nature* 1993, 366, 421-428.
150. Svedjenholm R., Svensson S., Ekroth R., Milocco I., Nilsson F., Vinnars E., Wernerman J.: Trauma metabolism and the heart : studies of heart and leg amino acid flux after cardiac surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1990, 38, 1-5.
151. Szczeklik A.: Alergia. W : Nauka o chorobach wewnętrznych. Pod red. W. Orłowskiego, tom VII., wyd. II., PZWL, Warszawa 1990.
152. Szczeklik A., Dropiński J., Góra P.: Serum immunoglobulin E and sudden cardiac arrest during myocardial infarction. *Coronary Artery Dis.* 1993, 4, 1029-1032.
153. Szczeklik A., Śladek K., Szczerba A., Dropiński J.: Serum immunoglobulin E response to myocardial infarction. *Circulation* 1988, 77, 1245-1249.
154. Takekawa H., Miyamoto K., Yamaguchi E., Munakata M., Unger F.: Acute rise in serum immunoglobulin E concentration in pulmonary thromboembolism. *Chest* 1993, 104, 61-64.
155. Theoharides T.C.: Mast cells : the immune gate to the brain. *Life Sci.* 1990, 46, 607-617.
156. Tsutsumi A., Koike T., Nawata Y., Yoshida S., Tomioka H.: IgG subclasses of anti - IgE autoantibody in allergic disorders. *Immunol. Allergy Practice* 1988, 10, 149-154.
157. Tuman K.J.: Perioperative myocardial infarction. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1991, 3, 47-52.
158. Van Hoof V.O., De Jongh R.F., Van Compenhout C., Amsel B.J., Ai - Hua Lin, Lepoutre L.G.: Evaluation of myoglobin, CK-MB activity and CK-MB concentration for follow - up of cardiac surgery patients. Poster nr 11-10 na IX Europejskim Kongresie Chemii Klinicznej, Kraków 8-14.09.1991.
159. Van Lente F., Martin A., Ratliff N.B., Kazmierczak S.C., Loop F.D.:. The predictive value of serum enzymes for perioperative myocardial infarction after cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1989, 98, 704-710.
160. Vasella C.C., de Weck A.L., Stadler B.M.: Natural anti - IgE autoantibodies interfere with diagnostic IgE determination. *Clin. Exp. Allergy* 1990, 20, 295-303.

161. Vercelli D., Geha R.S.: Regulation of IgE synthesis in humans : a tale of two signals. *J.Allergy Clin. Immunol.* 1991, 88, 285-297.
162. Vercelli D., Geha R.S.: The IgE system. *Ann. Allergy* 1989, 63, 4-11.
163. Vercelli D., Helm B., Marsh P., Padlan E., Geha R.S., Gould H.: The B-cell binding site on human immunoglobulin E. *Nature* 1989, 338, 649-651.
164. Vinduska V., Andel M., Skrovina B., Rohn V.: Catabolism after direct myocardial revascularization. *Rozhl. Chir.* 1992, 71, 27-35.
165. Vogel M., Miescher S., Biaggi C., Stadler B.M.: Finding the needle in the haystack - isolation of human anti - IgE antibodies by repertoire cloning. *Allergy Clin. Immunol. News* 1993, 5, 167-168.
166. Walsh G.M., Moobel R., Nagakura T., Iikura Y., Kay A.B.: Enhancement of the expression of eosinophil IgE receptor (Fc epsilon R2) and its function by platelet - activating factor. *J. Lipid Mediat.* 1990, 2 suppl., S177-186.
167. Weller P.F.: The immunobiology of eosinophils. *New Eng. J. Med.* 1991, 324, 1110-1118.
168. Wiesner - Menzel L., Schulz B., Vakilzadeh F., Czarnetzki B.M.: Electron microscopical evidence for a direct contact between nerve fibres and mast cells. *Acta Dermatovener. (Stockh.)* 1981, 61, 465-469.
169. Williams R.C., Griffiths R.W., Emmons J.D., Field R.C.: Naturally occurring human antiglobulins with specificity for γ - E. *J. Clin. Invest.* 1972, 51, 955-963.
170. Woloski B.M.R.N.J., Jamieson J.C.: Rat corticotropin, insulin and thyroid hormone levels during the acute phase response to inflammation. *Comp. Biochem. Physiol.* 1987, 15, 86A.
171. Wu C.Y., Sarfati M., Heusser C., Fournier S., Rubio - Trujillo M., Delespesse G.: Glucocorticoids increase the synthesis of immunoglobulin E by interleukin 4 - stimulated human lymphocytes. *J. Clin. Invest.* 1991, 87, 870-877.
172. Yanagisawa T., Nawata Y., Iwamoto I., Koike T., Itaya T., Tomioka H., Kumagic A.: Anti - IgE antibody in the sera from asthmatic patients. *Arerugi* 1983, 32, 87-94.
173. Yokota A., Kikutani H., Tanaka T., Sato R., Barsumian E.L., Suemura M., Kishimoto T.: Two species of human Fc epsilon receptor II (Fc epsilon RII / CD 23) : tissue - specific and IL-4 - specific regulation of gene expression. *Cell* 1988, 55, 611-618.
174. Zabala M.S., Charlo T., Castillon L., Gil - Fournier M.: Study of colloidal osmotic pressure - total proteins - serum albumin relationship during and after extracorporeal circulation. *Ann. Chir.* 1993, 47, 108-115.

175. Zembala M.: Immunologia kliniczna. skrypt, wyd I., Kraków 1986.

176. Zieg G.A., Renz H., Gelfand E.W., Leung D.Y.M.: In vivo effects of glucocorticoids on IgE production in asthmatic. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993, 91, Abstract 321.

