

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК И ЦИТОКИНЫ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ

Е. К. Гуманенко, Н. С. Немченко, В. В. Бояринцев,
С. В. Гаврилин, Д. А. Вологжанин, А. А. Рудь

Кафедра военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

C-Reactive Protein and Cytokines in Polytrauma

E. K. Gumanenko, N. S. Nemchenko, V. V. Boyarintsev, S. V. Gavrilin, D. A. Vologzhanin, A. A. Rud

Department of Battle-Field Surgery, Military Medical Academy, Saint Petersburg

Цель исследования. Изучение связи С-реактивного белка (С-РБ) с цитокинами при политравме. **Материалы и методы исследования.** Обследовали 84 пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. У 25 пациентов (29,7%) развился сепсис, из них летальный исход отмечался в 83,3%. С-РБ определяли в сыворотке крови пострадавших ежедневно с помощью наборов CRP latex test (Germany, HUMATEX). IL-2, IL-4, TNF α , IFN γ , HLA-DR исследовали в 1, 3, 7, 10, 15-е сутки после травмы в сыворотке крови и в культуре лимфоцитов на автоматическом иммуноферментном анализаторе (Elx 800 Universal Microplate Reader, BIO-ТЕК INSTRUMENTS, INC. USA) с помощью иммуноферментных тест-систем (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург, Россия). **Результаты исследования.** При С-РБ 40 мг/л в 1-е сутки и последующем его снижении осложнения не наблюдались. Уровень С-РБ 40 мг/л в 1-е сутки (в условиях неприменения глюкокортикоидов) и пролонгированное его повышение определяли при висцеральных воспалительно-инфекционных осложнениях. С-РБ 120 мг/л в первые 7 суток отмечался при развившемся в последующем сепсисе. Глюкокортикоиды и специфические иммунные препараты приводили к снижению или полному исчезновению С-РБ. С их отменой с-рб появлялся в количестве, отражающем эффект лечения. При отсутствии полиорганной несостоятельности со снижением инфекционного процесса снижался уровень С-РБ. Низкий уровень С-РБ и активация инфекционного процесса свидетельствовали об ареактивности организма. При С-РБ 40 мг/л спонтанная продукция и уровень в крови IL-4 повышались менее значительно, а IFN γ — более значительно, чем при С-РБ 40 мг/л; индуцированная активность TNF α также более резко снижалась при С-РБ 40 мг/л (в 10 раз против 2,2). Независимо от уровня с-рб индуцированная активность IL-4 снижалась на 59%, свидетельствуя об иммунодепрессии. Связь С-РБ с IL-2 и HLA-DR не определялась. **Заключение.** Ежедневный анализ С-РБ в крови позволяет прогнозировать при травме висцеральные воспалительно-инфекционные осложнения и сепсис. Ингибирование С-реактивным белком противовоспалительных свойств IL-4 приводит к неконтролируемому системному воспалительному ответу. Характер взаимосвязи IL-4, TNF α , IFN γ и С-РБ следует учитывать в лечении посттравматического сепсиса. **Ключевые слова:** С-реактивный белок, политравма, синдром системного воспалительного ответа, сепсис, цитокины.

Objective: to study the association of C-reactive protein (CRP) with cytokines in polytrauma. **Subjects and methods.** Eighty-four victims with severe concomitant injury were examined. Twenty-five (29.7%) patients developed sepsis, death being observed in 83.3%. CRP was daily determined in the sera of the victims, by using CRP latex test kits (HUMATEX, Germany). On days 1, 3, 7, 10, and 15 after injury, serum and lymphocytic culture IL-2, IL-4, TNF- α , IFN- γ , and HLA-DR were studied on an automatic Elx 800 Universal Microplate Reader enzyme immunoassay analyzer (BIO-TEK INSTRUMENTS, Inc., USA), by applying enzyme immunoassay systems (ООО «Cytokine», Saint Petersburg, Russia). **Results.** No complications were observed with a CRP level of 40 mg/l on day 1 and its further reduction. The CRP level of 40 mg/l on day 1 (without use of glucocorticoids) and its prolonged increase were determined in visceral inflammatory and infectious complications. The CRP level of 120 mg/l within the first 7 days was noted in subsequently developed sepsis. Glucocorticoids and specific immune drugs resulted in a reduction or complete disappearance of CRP. When the latter were discontinued, CRP appeared in the quantity reflecting the effect of treatment. In the absence of multiple organ dysfunctions, the level of CRP decreased as the infectious process diminished. The low level of CRP and the activation of an infectious process suggest the areactivity of an organism. With the CRP level of 40 mg/l, the spontaneous production and level of blood IL-4 increased less significantly, whereas those of IFN- γ rose more substantially; the induced activity of TNF- α also more drastically decreased (by 10 times versus 2.2) with a CRP level of 40 mg/l. Irrespective of the level of CRP, the induced activity of IL-4 decreased by 59%, suggesting immunosuppression. There was no association of CRP with IL-2 and HLA-DR. **Conclusion.** Daily blood CRP analysis in injury makes it possible to predict visceral inflammatory infectious complications and sepsis. CRP inhibition of the anti-inflammatory properties of IL-4 causes an uncontrolled systemic inflammatory response. The pattern of relationships of IL-4, TNF- α , IFN- γ , and CRP should be borne in mind when posttraumatic sepsis is treated. **Key words:** C-reactive protein, polytrauma, systemic inflammatory response syndrome, sepsis, cytokines.

В настоящее время установлено, что посттравматическая адаптационная реакция организма, направленная на ликвидацию последствий повреждения и оптимизацию функционирования основных систем

жизнеобеспечения, осуществляется с непосредственным участием цитокиновой сети, интегрирующей работу иммунной, нервной и эндокринной систем. Цитокины, обеспечивая иммунный ответ, совместно с белками

Таблица 1

Клиническая характеристика пострадавших с сепсисом ($M \pm SD$)

Форма сепсиса	Сроки (сутки) нахождения в ОРИТ	Летальный исход, %	SOFA	APACHE-III
Сепсис ($n=9$)	53,8±22,5	66,7	8,3±4,2	23,3±4,8
Тяжелый сепсис ($n=10$)	22,4±12,8*	90	12,5±3,3*	32,3±4,5*
Септический шок ($n=6$)	27,7±16,5*	100	15,7±1,8*, **	39,7±4,0*, **

Примечание. * — различие достоверно в сравнении с данными 1-й группы ($p < 0,05$); ** — различие достоверно в сравнении с данными 2-й группы ($p < 0,05$).

Таблица 2

Динамика уровня С-реактивного белка (мг/л) при политравме ($M \pm SD$)

Сроки обследования (сутки)					
0,5 ($n=42$)	1-е ($n=70$)	2-е ($n=55$)	3-и ($n=53$)	4–6-е ($n=60$)	7–15-е ($n=60$)
6,0±3,9	43,7±49,8*	62,2±64,6*	65,5±54,0*, **	75,0±50,7*, **	109,7±61,4*, **
Норма: 2,5±2,5					

Примечание. * — различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с данными при поступлении; ** — различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с данными 1-х суток.

острой фазы воспаления направляют и регулируют развитие воспалительных реакций [1, 2]. Так, С-реактивный белок (С-РБ), взаимодействуя с интерлейкином — 8 (IL-8), ингибирует его влияние на хемоаттракцию нейтрофилов и экспрессию на их поверхности адгезивных молекул и, тем самым, угнетает воспалительный ответ [1]. Напротив, образование комплексов С-РБ с противовоспалительным цитокином интерлейкином — 4 (IL-4) снижает влияние IL-4 на процессы, формирующие противовоспалительный ответ, и, следовательно, приводит к росту цитотоксической активности макрофагов, натуральных киллеров (NK-клеток), продукции гамма-интерферона (IFN γ), стимуляции созревания Th-1, к развитию провоспалительной реакции [3]. Иными словами, комплекс CRP-IL-8 активирует противовоспалительный ответ, а комплекс CRP-IL-4 — провоспалительный.

Синтез С-РБ, как и других острофазовых белков, происходит в печени и индуцируется, помимо глюкокортикоидов, цитокинами — TNF α , IL-1 и IL-6. Масштаб биологического влияния С-РБ определяется непосредственным воздействием его на транскрипционный ген активности (т. е. на первый этап реализации генетической информации в клетке) [1].

Ряд авторов [4–8] считают, что С-РБ — более чувствительный, чем температура и лейкоциты, показатель сепсиса, особенно в случаях не подтверждения его бактериологически. Несмотря на трудности в диагностике посттравматического сепсиса и важную роль С-РБ в формировании системного воспалительного ответа, относительную простоту его определения, изучению С-РБ при травме посвящены лишь единичные работы [7–11].

Цель исследования — изучение при тяжелой сочетанной травме роли С-РБ в развитии небактериального системного воспалительного ответа, висцеральных воспалительно-инфекционных осложнений, тяжелого сепсиса и связи с цитокинами.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 84 пострадавших с тяжелой сочетанной травмой (62 мужчин и 22 женщины), лечившихся в клинике военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии в 2004–2005 гг. Возраст пострадавших — 40,8±10,3 года. Изучаемая выборка включала пострадавших с повреждениями тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести, находившихся в тяжелом и крайне тяжелом состоянии при поступлении (ВПХ-П: 12,5 балла). У обследуемых определяли: травматический шок — 40,5% (34 пациента), травматическая кома — 38,1% (32 пациента), острая дыхательная недостаточность — 13,1% (11 пациентов) и острая сердечная недостаточность — 8,3% (7 пациентов). Летальность пострадавших, проживших более 48 ч после госпитализации в клинику, составила 19,6%. У 25-и пациентов (29,7%) развились генерализованные инфекционные осложнения, приведшие к летальному исходу в 66,7%, при тяжелом сепсисе — в 90%, септическом шоке — 100% (табл. 1). Продолжительность лечения пострадавших в ОРИТ при тяжелом сепсисе и септическом шоке почти в 2 раза короче, чем при обычном сепсисе, вследствие более ранних сроков летальности при тяжелых формах сепсиса. Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) определяли на 2–3-и сутки после травмы у пострадавших без последующего развития сепсиса в 14,8%, у пациентов с последующим сепсисом — в 44,5%.

Результаты и обсуждение

В первые 12 ч после травмы, в первом периоде травматической болезни, уровень С-РБ не отличался от нормы (табл. 2). С 1-х суток его уровень возрастал в 7 раз, 2–6 суток — в 10–12,5 раза, 7–15 суток — в 18 раз. У отдельных пострадавших его количество в крови достигало величин (129–172 мг/л), характерных для синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) [8, 9]. Иными словами, при травмах, как и при других патологических состояниях, сопровождающихся воспалением, С-РБ повышается в крови через 24 часа от начала воспалительного процесса (травмы). Содержание С-РБ в зависимости от клинической формы первого периода травматической болезни не имело достоверных разли-

Таблица 3

Осложнения	Сроки обследования (сутки)				
	1-е	2-е	3-и	4–6-е	7–15-е
Нет	<i>n</i> =20 23,0±16,1	<i>n</i> =14 70,6±31,7*	<i>n</i> =9 40,6±14,7*	<i>n</i> =10 41,8±20,4*	—
Воспалительно-инфекционные	<i>n</i> =50 37,0±42,0**	<i>n</i> =36 72,2±63,2*	<i>n</i> =44 75,5±49,2*, **	<i>n</i> =50 75,9±46,2*, **	<i>n</i> =49 109,7±67,2*

Примечание. CRP у пострадавших 1-й группы исследовали только в первые 3–4 суток из-за перевода их из ОРИТ на общехирургические отделения; * — различие с данными 1-х суток достоверно ($p<0,05$); ** — различие между группами достоверно ($p<0,05$).

Таблица 4

Наличие сепсиса	Сроки обследования (сутки)				
	1-е	2-е	3-и	4–6-е	7–15-е
Есть	<i>n</i> =25 42,5±51,4	<i>n</i> =25 89,0±61,2*	<i>n</i> =25 91,8±30,4*	<i>n</i> =28 97,5±34,3*	<i>n</i> =39 150,0±52,7*
Нет	<i>n</i> =45 35,2±31,2	<i>n</i> =30 53,3±40,9	<i>n</i> =28 62,4±42,6	<i>n</i> =32 52,5±37,3	<i>n</i> =21 60,5±33,5

Примечание. * — различие данных между группами достоверно ($p<0,05$).

чий. Данные литературы, относящиеся к изолированной черепно-мозговой травме (ЧМТ), свидетельствуют о том, что при ЧМТ уровень С-РБ в первые двое суток вдвое меньше, а на 5-е сутки (период инфекционных осложнений) — втрое больше, чем при тяжелых сочетанных нечерепных травмах [8]. В настоящем исследовании отмечалась только тенденция подобных изменений, вероятно, из-за синдрома взаимного отягощения, характерного для сочетанных травм. Иные данные динамики С-РБ получены при различном клиническом течении травматической болезни (табл. 3). При неосложненном течении травматической болезни повышение С-РБ в 1-е сутки в 1,6 раза меньше ($p<0,05$), а величина $M\pm SD$ в 2 раза ниже, чем при последующем развитии висцеральных воспалительно-инфекционных осложнений. Это значит, что при условии неприменения глюкокортикоидов уровень С-РБ в 1-е сутки более 40 мг/л может манифестировать риск развития воспалительно-инфекционных осложнений. На 2-е сутки в обеих группах содержание С-РБ резко повышалось. При этом у 25,7% пострадавших высокая концентрация С-РБ (130 мг/л) сочеталась с лейкоцитозом ($>12\times 10^9$ /л) и гипертермией (без признаков инфекции). Это свидетельствовало о развитии ССВО, приводившего у 26% пациентов к полиорганной несостоятельности (1–3 органов), чаще всего легких и почек. С 3-х суток различия в содержании С-РБ были более отчетливые: резкое снижение его уровня у пациентов без осложнений и тенденция к увеличению, наиболее значительному с 7-х суток ($p<0,05$) при висцеральных воспалительно-инфекционных и генерализованных инфекционных осложнениях. Действительно, повышение С-РБ, в отдельных

случаях — до 185 мг/л, было связано с развитием гнойного трахеобронхита, пневмонии, гнойного менинго-энцефалита, перитонита, сепсиса [9].

Таким образом, результаты наших исследований показали, что при тяжелой сочетанной травме наибольшее повышение С-РБ в крови связано с небактериальным ССВО, инфекцией, сепсисом (табл. 4).

При травме, не осложненной сепсисом, содержание С-РБ в крови не превышало 120 мг/л в течение всего срока наблюдения. У пострадавших с сепсисом уровень С-РБ был значительно выше и в отдельных случаях достигал 200 мг/л. Величины С-РБ достоверно не различались при сепсисе (119,7±31,2 мг/л) и тяжелом сепсисе (130,6±30,4 мг/л), но отличались от данных С-РБ при септическом шоке (163,5±24,0 мг/л; $p<0,05$).

Терминальная стадия сепсиса (синдром полиорганной дисфункции) и септический шок характеризовались наиболее высоким уровнем С-РБ. Эти результаты согласуются с данными [11], полученными при изучении сепсиса после тяжелых абдоминальных и урологических операций. Уровень С-РБ при полиорганной дисфункции, вызванной небактериальным воспалительным ответом (135,0±39,0 мг/л), значительно (на 40%) ниже, чем при ПОН у септических пострадавших (191,9±55,6 мг/л; $p<0,01$).

У отдельных пострадавших в динамике течения тяжелого сепсиса концентрация С-РБ достигала очень высоких значений (480–500 мг/л). В то же время у пациентов с иммунной ареактивностью уровень С-РБ не был высоким (55–60 мг/л). При лечении пострадавших с сепсисом глюкокортикоидами и иммуносупрессивными препаратами содержание С-РБ снижалось, иногда до нормальных значений, с отменой препаратов — повы-

Взаимосвязь С-реактивного белка и цитокинов IL-4, TNF α , IFN γ ($M \pm SD$)

Цитокины (пг/мл)	CRP<40 мг/л (n=12)	CRP \geq 40 мг/л (n=20)	Норма (n=20)
IL-4 спонтанная	55,0 \pm 27,8*	40,1 \pm 11,8*	30,0 \pm 12,6
IL-4 индуцированная	50,8 \pm 24,2*	52,6 \pm 25,3*	127,2 \pm 68,0
IL-4 в сыворотке крови	139,6 \pm 66,4*	82,5 \pm 82,0**	40,9 \pm 56,2
TNF α спонтанная	53,0 \pm 48,5	61,7 \pm 30,5	42,4 \pm 37,5
TNF α индуцированная	304,0 \pm 292,8*	69,2 \pm 37,5*, **	686,8 \pm 123,0
TNF α в сыворотке крови	64,0 \pm 44,8	69,5 \pm 64,9	38,1 \pm 66,7
IFN γ спонтанная	164,0 \pm 65,4*	300,0 \pm 335,7*	40,2 \pm 54,9
IFN γ индуцированная	161,2 \pm 139,3	204,0 \pm 312,2	109,8 \pm 32,3
IFN γ в сыворотке крови	103,7 \pm 105,2	257,0 \pm 266,8*, **	45,1 \pm 9,2

Примечание. * — различие с данными контроля достоверно ($p < 0,05$); ** — различие между группами достоверно ($p < 0,05$).
Чувствительность: IL-4 спонтанная — 83,4%; в сыворотке — 71,4%; TNF α индуцированная — 100%; IFN γ в сыворотке — 100%.
Специфичность: IL-4 спонтанная — 70%; в сыворотке — 100%; TNF α индуцированная — 83,4%; IFN γ в сыворотке — 67%.
Безошибочность: IL-4 спонтанная — 75%; в сыворотке — 83,4%; TNF α индуцированная — 90%; IFN γ в сыворотке — 81,8%.

шалось вновь до уровня, определяемого эффектом лечения. Так, у раненого с абдоминальным сепсисом после пулевого слепого проникающего ранения живота с повреждением внутренних органов динамика С-РБ (мг/л) была следующей: до введения глюкокортикоидов — 130; 180; после введения — 60; 120; 250. Диагностирована флегмона забрюшинного пространства, произведена релaparотомия, санация брюшной полости и забрюшинного пространства. С-РБ через 2 дня после операции составил 60 мг/л. Следует отметить, что снижение содержания С-РБ в крови, связанное со снижением активности инфекционного процесса, наблюдалось только при сепсисе, не осложненном полиорганной несостоятельностью.

Одновременное изучение содержания С-РБ и цитокинов показало, что между С-РБ и индуцированным TNF α существует сильная отрицательная корреляционная связь ($\chi^2=6,67$; $f=1$; $p < 0,01$; $r=-0,82$). Так, при высоком содержании С-РБ в крови (≥ 40 мг/л) уровень индуцированного TNF α (69,2 \pm 37,5 пг/мл, $p < 0,05$) в 4 раза ниже уровня TNF α при С-РБ 40 мг/л (304,0 \pm 292,8 пг/мл) и в 10 раз — ниже нормы (686,8 \pm 123 пг/мл, $p < 0,05$). Высокий уровень С-РБ тормозит активность TNF α , стимулирующего его биосинтез в печени.

Подобные взаимосвязи определялись между С-РБ и IL-4. При С-РБ ≥ 40 мг/л определяли более низкие значения IL-4 в сыворотке крови (82,5 \pm 82,0 пг/мл) и спонтанной активности (40,1 \pm 11,8 пг/мл) в лимфоцитах и, наоборот, при CRP 40 мг/л — более высокие цифры IL-4 в крови (139,6 \pm 66,4; норма: 40,9 \pm 56,2 пг/мл; $r=-0,23$) и спонтанной активности (55,0 \pm 27,8; норма: 30,0 \pm 12,6 пг/мл; $r=-0,40$). При этом, независимо от уровня CRP индуцированная активность IL-4 (52,6 \pm 25,3 пг/мл, $p < 0,05$) была в 4 раза ниже нормальных значений (127,2 \pm 68,0 пг/мл), что являлось признаком иммунодепрессии.

Продукция IFN γ и его спонтанная активность были резко увеличены, особенно при С-РБ ≥ 40 мг/л, при котором их уровень в крови (257,0 \pm 266,8 пг/мл; норма: 45,1 \pm 9,2; $p < 0,05$; $r=0,24$) и спонтанная активность (300,0 \pm 335,7 пг/мл; норма: 40,2 \pm 54,9; $p < 0,05$; $r=0,34$)

значительно выше, чем при С-РБ 40 мг/мл (в крови: 103,7 \pm 105,2 пг/мл, спонтанная активность: 164,0 \pm 65,4 пг/мл). Индуцированная активность IFN γ повышалась с увеличением уровня С-РБ ($r=0,47$).

Установлена отрицательная корреляционная связь с одним из важнейших компонентов иммунореактивности — поверхностным HLA-DR мононуклеаров ($r=-0,35$).

На основании анализа данных литературы и результатов нашего исследования можно предположить возможные механизмы влияния С-РБ на развитие посттравматического сепсиса:

- ингибирование противовоспалительных свойств IL-4 в комплексе С-РБ-IL-4 и, следовательно, неконтролируемое разворачивание системного воспалительного ответа (5-кратное увеличение продукции IFN γ в крови и 7,5-кратное в лимфоцитах при 40–100-кратном повышении уровня С-РБ);
- ослабление образования комплекса С-РБ-IL-4 и вследствие этого — усиление противовоспалительной активности IL-4 (умеренное повышение С-РБ в крови 40–60 мг/л) в ряде случаев при тяжелом сепсисе;
- торможение активности TNF α , стимулирующего синтез С-РБ в печени, высокими количествами С-РБ;
- снижение иммунореактивности, манифестируемое дефицитом поверхностного HLA-DR мононуклеаров.

С практической точки зрения увеличение в крови уровня содержания С-РБ является ранним маркером начала третьего периода травматической болезни — периода максимальной вероятности развития осложнений. В связи с этим резкое увеличение уровня С-РБ обуславливает необходимость дальнейшей эскалации опережающей интенсивной терапии — немедленное выполнение бактериологического исследования крови, мочи, мокроты, раневого отделяемого с определением чувствительности микрофлоры к антибиотикам; применение антибактериальных препаратов в максимально допустимых дозах; проведение деконтаминации желудочно-кишечного тракта; при нахождении пострадавшего на ИВЛ — ежесуточное выполнение лечебно-санационных фибробронхоскопий.

Выводы

1. Ежедневное определение С-РБ в крови у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в период нахождения их в ОРИТ позволяет прогнозировать развитие небактериального системного воспалительного ответа, инфекционных осложнений и сепсиса.

2. Уровень С-РБ в крови более 40 мг/л в случаях неприменения глюкокортикоидов в 1-е сутки после травмы указывает на значительный риск развития висцеральных воспалительно-инфекционных и генерализованных инфекционных осложнений. Резкое пролонгированное снижение уровня С-РБ с 3-х суток характерно для благоприятного течения травматической болезни, сохранение уровня С-РБ или его увеличение — для висцеральных воспалительно-инфекционных осложнений. Уровень С-РБ в крови в первую неделю выше 120 мг/л характерен для пострадавших с последующим развитием сепсиса.

3. Глюкокортикоиды и специфические иммунные препараты, применяемые в лечении сепсиса, приводят к снижению или полному исчезновению С-РБ в крови на время введения данных препаратов. С их отменой С-РБ снова появляется в количестве, отражающем эффект лечения.

Снижение активности инфекционного процесса при сепсисе приводит к снижению С-РБ только при отсутствии полиорганной несостоятельности. Низкий уровень С-РБ на фоне активации инфекционного процесса свидетельствует об ареактивности организма.

4. При С-РБ ≥ 40 мг/л спонтанная продукция и уровень в крови ИЛ-4 повышаются менее значительно, а ИФН γ — более значительно, чем при С-РБ < 40 мг/л; индуцированная активность TNF α наиболее снижается при С-РБ ≥ 40 мг/л.

Снижение индуцированной активности ИЛ-4 на 59% по отношению к нормальной величине независимо от уровня С-РБ свидетельствует о посттравматической иммунодепрессии.

Литература

1. Галкина Е. В. Взаимодействие между C-reactive protein, сывороточным амилоидом Р и интерлейкином-8 и их роль в регуляторной функции нейтрофилов: автореф. дис.... канд. мед. наук. СПб.; 1998.
2. Cunha J., Gloria C., Vilela H., Lopes V. C-reactive protein: a good parameter for sepsis diagnosis. *Intens. Care Med.* 1997; 23 (509): 27–34.
3. Исаков Д. В. Влияние С-реактивного белка на передачу сигналов от интерлейкина-4: автореф. дис....канд. мед. наук. СПб.; 2001.
4. Boeken U., Feindt P., Mohan E., Gams E. The effect of an increased preoperative CRP-value on septic complications after extracorporeal circulation. *Shock* 1997; 7 (Suppl.): 11.
5. Flores J., Jimenez P., Rincon D. et al. C-reactive protein as marker of infection among patients with severe closed trauma. *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.* 2001; 5 (2): 61–65.
6. Fujimi S., Ogura H., Tanaka H. et al. Activated polymorphonuclear leukocytes enhance production of leukocyte microparticles with increased adhesion molecules in patients with sepsis. *Trauma* 2002; 52 (3): 443–448.
7. Ogura H., Kawasaki T., Tanaka H. et al. Activated platelets enhance microparticle formation and platelet-leukocyte interaction in severe trauma and sepsis. *Trauma* 2001; 50 (5): 801–809.
8. Sobieska M., Mikstaki A., Wiktorowicz K. Selected acute phase proteins in patients with polytrauma. *Shock* 1997; 7(Suppl.): 15.
9. Lasson A., Goransson J., Jonson S. High preoperative acute phase proteins indicate an increased risk of postoperative complications. *Shock* 1997; 7 (Suppl.): 11.
10. Luiking Y., Steens N., Ramsay G., Deutz N. *In vivo* nitric oxide production is elevated both in moderate and severe inflammatory states. *Shock* 2004; 21 (Suppl.): 96.
11. Takala A., Jousela L., Olkkola K. et al. Levels of CD 11b expression and plasma interleukin-6 predict organ failure in sepsis. *Shock* 1997; 7 (Suppl.): 12.

Поступила 30.11.06