

УДК: 616.126.3-089.819.843:612.017.11

## ВКЛАД ПРОВосПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

А. В. ПОНАСЕНКО, М. В. ХУТОРНАЯ, А. С. ГОЛОВКИН,  
Ю. Ю. САВОСТЬЯНОВА, Е. В. ГРИГОРЬЕВ

*Федеральное государственное бюджетное учреждение*

*«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»  
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Кемерово, Россия*

**Цель.** Оценить прогностическую и диагностическую значимость определения концентраций острофазных реактантов в послеоперационном периоде пациентов, перенесших протезирование клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения.

**Материалы и методы.** Определяли сывороточные концентрации маркеров воспаления (ПКТ – прокальцитонин, ФНО $\alpha$  – фактор некроза опухолей, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Исследование проведено с использованием сыворотки крови 71 пациента с инфекционным эндокардитом, подвергшегося операции протезирования клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения (ИК). Кровь забирали на дооперационном этапе, в 1-е и 7-е сутки после операции. Проводилось сравнение изменений сывороточных концентраций острофазных реактантов в динамике, между группой пациентов, имеющих осложнения СВО в послеоперационном периоде, и группой пациентов с гладким течением послеоперационного периода.

**Результаты.** У пациентов из группы с несложным послеоперационным периодом отмечалось значительное увеличение сывороточных уровней ПКТ, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в 1-е сутки после операции. В группе пациентов, имеющих осложнения СВО, значимые изменения концентраций ИЛ-1 $\beta$  отсутствовали в течение всего послеоперационного периода. Концентрации ИЛ-6, определяемые в 1-е сутки послеоперационного периода, у пациентов из группы с осложнениями послеоперационного СВО были значительно ниже, чем в группе без осложнений. Сывороточные уровни ФНО $\alpha$  имели значимое увеличение в первый день после операции у пациентов обеих групп.

**Заключение.** Определяемые в раннем послеоперационном периоде низкие уровни сывороточных концентраций ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 имеют наибольшее прогностическое значение при мониторинге системной воспалительной реакции после кардиохирургических операций по протезированию клапанов сердца в условиях ИК.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, фактор некроза опухоли, интерлейкин-1, интерлейкин-6, системный воспалительный ответ, искусственное кровообращение.

## POTENTIAL ROLE AS A PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN POSTOPERATIVE SEVERE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME UNDERGOING HEART VALVE REPLACEMENT SURGERY

A. V. PONASENKO, M. V. KHUTORNAYA, A. S. GOLOVKIN,  
YU. YU. SAVOSTYANOVA, E. V. GRIGOREV

*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases under  
the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia*

**Introduction.** The prognostic and diagnostic value of measuring concentrations of acute phase reactants in the postoperative period in patients undergoing cardiac valve replacement surgery during cardiopulmonary bypass is not clear now.

**Materials and methods.** Serum levels of inflammatory markers (procalcitonin (PCT), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6)) were measured quantitatively by ELISA. Blood samples from 71 patients with a diagnosis of infective endocarditis undergoing cardiac valve replacement surgery during cardiopulmonary bypass were taken preoperatively, on the first and seventh day after surgery. Were measured serum concentration and correlated to postoperative clinical course.

**Results.** Postoperative changes in serum levels PCT, IL-1 $\beta$  and IL-6 significantly increased in patients from groups without postoperative severe SIRS. The serum IL-1 $\beta$  concentrations stay in the preoperatively level at all time points in patients from groups with postoperative severe SIRS. Postoperative IL-6 values on the first day after surgery were significantly lower in patients from groups with postoperative severe SIRS than those in the other group. The serum TNF- $\alpha$  levels significantly increased in patients from all groups at first day after surgery.

**Conclusion.** The low postoperative levels of IL-1 $\beta$  and IL-6 expected to be the best predictive markers in order to monitor the systemic inflammatory response occurring after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

**Key words:** infective endocarditis, tumor necrosis factor, interleukin 1, interleukin 6, systemic inflammatory response syndrome, cardiopulmonary bypass.

Уровень развития кардиохирургической техники, анестезиологического и перфузиологического обеспечения позволяет на современном этапе оказывать помощь при широком спектре врожденных и приобретенных заболеваний сердца, в том числе и пациентам с инфекционным эндокардитом. Операция по протезированию клапанов выполняется на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК). ИК обеспечивает возможность манипуляций на открытом сердце, но при этом может вносить свой вклад в развитие ряда серьезных органических дисфункций [8]. Во время операции с применением ИК происходит индукция системной воспалительной реакции, развитие которой обусловлено воздействием на организм целого комплекса повреждающих факторов [9]. Хирургическая травма, управляемая гипотермия, наркоз, контакт клеток крови с контуром аппарата ИК, интенсивная терапия с использованием широкого спектра лекарственных препаратов влекут за собой компенсаторную системную воспалительную реакцию организма – системный воспалительный ответ (СВО). В большинстве случаев СВО, формирующийся в послеоперационном периоде, не приводит к осложнениям. При благоприятном исходе клинические проявления активного воспаления регрессируют в среднем через 12 часов с момента окончания оперативного вмешательства. Однако в ряде ситуаций и при наличии совокупности клинических и лабораторных факторов риска СВО носит характер осложненного. Крайней степенью выраженности СВО является полиорганная недостаточность (ПОН), развивающаяся в 10–30 % случаев всех кардиохирургических вмешательств, что увеличивает риск летального исхода до 80 % [4]. В настоящее время вопросы, касающиеся диагностики СВО и его коррекции после операций с ИК, находятся в стадии поиска и разработки.

Большинство современных исследований в этой области направлено на изучение СВО и ПОН в аспекте инфекционной агрессии. Тем не менее в практике врача отделения интенсивной терапии достаточно часто встречаются осложнения системного воспаления неинфекционного генеза. Особый интерес представляют работы, в которых исследовалась бы динамика ранних острофазных реактантов применительно к формированию СВО и ПОН неинфекционной этиологии у таких пациентов [5].

С учетом вышеизложенного, значение иммунологического статуса в развитии СВО и ПОН неинфекционного генеза после операций на открытом сердце с применением искусственного кровообра-

щения, а также вопросы его объективной оценки и возможной коррекции остаются актуальными.

**Цель.** Оценить прогностическую и диагностическую значимость концентраций острофазных реактантов (прокальцитонин, фактор некроза опухоли, интерлейкины-1 и -6) у пациентов, перенесших протезирование клапанов сердца в условиях ИК.

### Материалы и методы

В группу исследования включен 71 пациент (49 мужчин (69 %) и 22 женщины (31 %) с диагнозом «инфекционный эндокардит». Все пациенты прошли предоперационную подготовку, были компенсированы по степени ХСН, подверглись оперативному вмешательству в объеме протезирования клапанов сердца. Критерием включения в группу исследования являлся установленный клинически и инструментально диагноз инфекционного эндокардита; критериями исключения из исследования служили: смена диагноза по результатам морфологического исследования удаленных тканей, сочетанные операции.

Наличие СВО в послеоперационном периоде оценивали по критериям Bone (Bone R. C., 1992), степень полиорганной дисфункции – по шкале SOFA (J.-L. Vincent et al., 1996).

По клиническому течению послеоперационного периода все пациенты ретроспективно были разделены на две группы: 36 пациентов (51 %) с неосложненным течением послеоперационного периода (не более двух признаков СВО, оценка по шкале SOFA менее 2 баллов) и 35 пациентов (49 %), имеющих в послеоперационном периоде клиническую картину СВО и ПОН (более двух признаков СВО + SOFA более 3 баллов).

Для получения сыворотки кровь собирали натощак из локтевой вены в объеме 9 мл с использованием вакуумных пробирок VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия), содержащих активатор свертывания крови Z. Полученную сыворотку алиquotировали и до проведения исследования хранили в морозильной камере при  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Концентрацию интерлейкинов-1 $\beta$ , -6 (ИЛ), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов для научно-исследовательских целей производства Bender MedSystems (США) (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$ ) и RayBiotech (США) (ПКТ), согласно протоколу производителя.

Исследования концентраций сывороточных маркеров проводились по трем точкам: первая – сутки до оперативного вмешательства, вторая –



1-е сутки после операции, третья – 7-е сутки послеоперационного периода.

Полученные в результате исследования данные регистрировали в электронные таблицы с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2003. Статистический анализ проводили с использованием пакета программного обеспечения Statistica 6.0. До принятия решения об использовании статистического метода межгрупповых сравнений проводилась статистическая оценка параметров распределения полученных данных. Тип распределения полученных количественных данных в каждой из исследуемых групп оценивали с использованием теста Шапиро – Уилка. По результатам теста установлено, что для всех анализируемых параметров в обеих группах по трем контрольным точкам распределение данных отличается от нормального. В распределениях отмечается асимметричность относительно центральной тенденции, многопиковость и/или значительный разброс значений изучаемых признаков. По результатам теста принято решение дальнейший анализ проводить с использованием непараметрических методов статистики. Для сравнения двух независимых выборок использовали U-тест Манна – Уитни, для зависимых выборок – тест Вилкоксона. Центральную тенденцию выражали в виде медианы (Me), а рассеяние – в виде 25-го (25Q) и 75-го (75Q) процентильных интерквартильных интервалов. Для решения проблемы множественных сравнений, учитывая малочисленность анализируемых групп, а также большое количество проводимых внутри- и межгрупповых сравнений, приняли считать отличия достоверными при альфа-ошибке ( $\alpha$ ) в 0,01 % (уровень статистической значимости принят как  $p < 0,001$ ).

### Результаты и обсуждения

Исходя из приоритетности, статистический анализ результатов исследования начали производить с оценки исходного сывороточного уровня прокальцитонина (ПКТ), традиционно трактуемого как показатель наличия инфекционного процесса [1]. Известно, что агрессивная хирургия и искусственное кровообращение служат фактором индукции синтеза и причиной повышения концентрации ПКТ в плазме крови. Ряд авторов связывают повышение уровня ПКТ с органными дисфункциями и без манифестирующей инфекции [3, 12].

Исходно у пациентов обеих групп концентрации ПКТ находились на одинаковом уровне ( $p=0,28$ ). Так, в группе с неосложненным послеоперационным периодом концентрации ПКТ определялись

на уровне 0,05 (0,04; 0,06) нг/мл, а у пациентов с осложнениями – на уровне 0,04 (0,04; 0,05) нг/мл.

Низкие уровни концентраций ПКТ, определяемые на дооперационном этапе наблюдения у пациентов из обеих групп, позволяют подтвердить, что исходно все пациенты имели одинаковый статус «холодного периода» основного заболевания и у всех отсутствовала системная инфекция.

Анализ результатов, полученных при исследовании сывороточных концентраций в 1-е сутки после оперативного вмешательства, выявил увеличение сывороточного ПКТ в 2 раза (0,1 (0,06; 0,14) нг/мл,  $p=0,0004$ ) в группе без осложнений, а у пациентов из второй группы уровень РСТ остался неизменным (0,04 (0,04; 0,06),  $p=0,5$ ). При этом разница в уровнях сывороточного ПКТ между анализируемыми группами в 1-е сутки послеоперационного периода была статистически значима ( $p=0,0001$ ).

Современные исследователи [11] показывают, что умеренное повышение уровня ПКТ отмечается у каждого второго пациента со стерильным СВО после кардиохирургических и торакальных вмешательств, при том что диагностические возможности ПКТ-теста повышаются при его динамическом изучении, в том числе через 12–24 часа после оперативного вмешательства.

Отсутствие значительного прироста концентраций ПКТ в послеоперационном периоде у пациентов с развившимися осложнениями в нашем исследовании может свидетельствовать как о возможных нарушениях репликации и экспрессии мРНК, синтеза белка, так и об истощении всей системы иммунологического реагирования. Однако, независимо от причины, отсутствие динамики концентраций ПКТ в течение раннего послеоперационного периода может служить маркером анергии иммунного ответа и последующих органных и системных осложнений.

В своем аналитическом обзоре публикаций С. Sponholz et al. [13] отмечают, что время достижения пика концентрации ПКТ при системном воспалительном ответе составляет от 8 до 24 часов и его повышенный уровень будет сохраняться в течение всего периода развития воспалительного процесса; при этом он будет соответствовать тяжести заболевания. Однако в нашем исследовании в группе осложненных пациентов нарастание концентрации ПКТ было медленным и к 7-м суткам послеоперационного периода значимого прироста от изначального уровня не наблюдалось (0,05 (0,04; 0,1),  $p=0,07$ ), несмотря на прогрессирование СВО и развитие ПОН. Возможно, что пика своих значений ПКТ достигал позже, чем на 7-е сутки

после операции, т. к. имелась положительная тенденция ( $p=0,052$ ) к увеличению сывороточных концентраций по отношению к 1-м суткам послеоперационного периода, но в наше исследование данные временные точки включены не были.

При этом в группе пациентов без осложнений к 7-м суткам послеоперационного периода отмечается снижение концентрации ПКТ до исходных значений (0,05 (0,03; 0,07) нг/мл,  $p=0,81$ ), что соответствует литературным данным об обязательном снижении концентраций ПКТ при выздоровлении [3].

Известно, что ПКТ индуцирует выделение провоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками (моноцитами, макрофагами) [10]. При воспалении последовательно секретируются такие цитокины, как ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6 [7]. В каскаде провоспалительных цитокинов ключевое значение принадлежит ФНО $\alpha$ , обладающему воспалительной и иммунорегуляторной активностью. Как правило, ФНО $\alpha$  не обнаруживается у здоровых лиц, но повышенные сывороточные концентрации определяются при воспалительных и инфекционных заболеваниях, а его уровень коррелирует с тяжестью инфекции. При этом ФНО $\alpha$  также участвует в патогенезе ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе эндокардита [6]. Поэтому следующим этапом стал анализ динамики сывороточных уровней фактора ФНО $\alpha$ .

У пациентов с неосложненным и осложненным послеоперационным периодом на дооперационном этапе достоверных различий не найдено (13,7 (12,2; 15,3) и 13,7 (12,8; 16,20) пг/мл соответственно,  $p=0,43$ ). Анализ динамики сывороточных концентраций ФНО $\alpha$  показал, что у пациентов обеих групп произошло многократное увеличение: в 8,5 раза (117,0 (94,4; 154,0) пг/мл ( $p=0,00002$ )) для группы без осложнений и в 11 раз (до 152,7 (112,5; 246,5) пг/мл) ( $p=0,00001$ ) в группе с осложнениями. Однако, учитывая изначально принятую  $\alpha$ -ошибку на уровне 0,01 %, статистически значимой разницы уровней ФНО $\alpha$  в раннем послеоперационном периоде между двумя анализируемыми группами не наблюдалось ( $p=0,025$ ). Данный факт свидетельствует о том, что даже при формировании осложнений в виде ПОН, но при отсутствии инфекционного агента данное звено иммунологического каскада воспалительного процесса адекватно реагирует на повреждение, возникающее в ходе кардиохирургических операций в условиях ИК. Этот вывод подтверждается снижением уровней ФНО $\alpha$  в обеих группах исследования к 7-м суткам послеоперационного

периода. Так, в группе пациентов без осложнений концентрация ФНО $\alpha$  снизилась до 12,8 (11,4; 15,4) пг/мл, а в группе осложненных – до 12,6 (11,2; 15,9) пг/мл, и статистически значимой разницы с предоперационным уровнем выявлено не было ( $p=0,92$  и  $p=0,59$  соответственно).

ФНО $\alpha$  активно участвует в процессе воспаления и способен путем активации факторов транскрипции регулировать активность некоторых генов, в том числе кодирующих синтез провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6. ИЛ-1 $\beta$  служит основным пусковым фактором как специфического, так и неспецифического ответа организма на действие микробных и других повреждающих факторов, является медиатором острого и хронического воспаления [6]. Уровни ИЛ-1 $\beta$  на предоперационном этапе между двумя анализируемыми группами имели статистическую достоверность ( $p<0,00001$ ) и составляли 1,8 (1,2; 2,6) и 5,8 (5,2; 7,9) пг/мл в случае неосложненного и осложненного течения послеоперационного периода соответственно. Причины столь разительных различий между концентрациями ИЛ-1 $\beta$  у пациентов, имеющих клинически одинаковый воспалительный статус, могут быть обусловлены мутационной вариабельностью в генах и выражаться в изменениях скорости транскрипции, стабильности мРНК или качестве и активности продуцируемого белка [2, 14].

Помимо участия в специфическом иммунном реагировании ИЛ-1 $\beta$  выступает в качестве одного из главных медиаторов, ответственных за развитие неспецифических форм защиты при формировании как местной воспалительной реакции, так и острофазного ответа на уровне организма. В нашем исследовании выявлена волнообразная динамика изменения уровней ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови в группе пациентов с гладким течением послеоперационного периода, с максимальными концентрациями в 1-е сутки после оперативного вмешательства. Так, в 1-е сутки после операции концентрация ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке в этой группе увеличилась до 3,1 (2,5; 6,1) пг/мл ( $p=0,00003$ ). У пациентов с осложнениями сывороточные концентрации ИЛ-1 $\beta$  остались на прежнем уровне (5,8 (5,2; 9,1) пг/мл,  $p=0,78$ ). При этом статистически значимого различия между группами в уровнях ИЛ-1 $\beta$  в 1-е сутки не было ( $p=0,005$ ). Такая динамика у пациентов без осложнений может свидетельствовать об адекватном реагировании врожденной иммунной системы на повреждающий агент и направленность на регенерацию поврежденных тканей. Отсутствие воспалительной реакции в 1-е сутки послеоперационного периода



в группе осложненных пациентов позволяет предположить неадекватность иммунологического ответа организма в целом.

Несомненно, что сбалансированность, своевременность и длительность продукции провоспалительных медиаторов может влиять на характер протекания воспалительного ответа. С другой стороны, дисбаланс цитокинов, может приводить к значительной деструкции тканей и нарушению функции органов. При анализе результатов определения сывороточных уровней ИЛ-1β в группе пациентов с осложнениями наблюдался прирост концентраций, не имеющий статистической значимости (8,0 (4,9; 16,0) нг/мл, p= 0,054) к 7-м суткам после оперативного вмешательства. В группе без осложнений сывороточная концентрация ИЛ-1β к 7-м суткам снижается до исходных уровней (2,2 (1,3; 3,6) пг/мл, p=0,03). Разница в уровнях концентраций ИЛ-1β на 7-е сутки послеоперационного периода была статистически значима (p<0,00001). К сожалению, в нашем исследовании мы не отслеживали дальнейшую динамику сывороточных уровней ИЛ-1β и не можем предположить степень дальнейшего прироста.

ИЛ-1β является не единственным медиатором воспалительных реакций, многие эффекты опосредуются в синергизме с ФНОα и ИЛ-6.

ФНОα и ИЛ-1β участвуют в выработке и активации ИЛ-6 – основного медиатора, воздействующего на терморцепторы. В результате такого воздействия температурный баланс организма устанавливается на новом, более высоком уровне, т. е. возникает лихорадка.

При анализе данных, полученных в ходе нашего исследования, показано, что в обеих группах исследования динамика изменений уровней ИЛ-6 была волнообразной – с максимальным приростом в 1-е сутки послеоперационного периода. Однако

в 1-е сутки послеоперационного периода в группе пациентов без осложнений отмечалось увеличение сывороточных концентраций в 12 раз (с 3,8 (3,0; 6,0) до 44,2 (30,6; 73,8) пг/мл, p=0,00009), а в группе с осложнениями – в 5 раз (с 2,0 (1,4; 2,4) до 10,6 (4,8; 16,6) ш/мл, p<0,00001), при том что между группами имелось статистически значимое различие в предоперационных уровнях ИЛ-6 (p<0,00001). Различия в уровнях сывороточных концентраций ИЛ-6 между группами сохраняли свою статистическую значимость (p<0,00001) и в 1-е сутки послеоперационного периода, при том что в группе пациентов с осложнениями концентрации ИЛ-6 были в 4 раза ниже по отношению к группе неосложненных (10,6 (4,8; 16,6) против 44,2 (30,6; 73,8) пг/мл соответственно). К 7-м суткам сывороточные уровни ИЛ-6 возвращались к исходным как в группе без осложнений, так и в группе с осложнениями послеоперационного периода (до 2,9 (2,3; 6,7) пг/мл (p=0,07) и 2,4 (1,5; 3,6) пг/мл (p=0,59) соответственно). И статистически значимых различий между группами на 7-е сутки послеоперационного периода выявлено не было (p=0,05).

Результаты, полученные в ходе исследования, суммированы в таблице 1.

### Выводы

У пациентов с инфекционным эндокардитом, перенесших клапанное протезирование в условиях ИК, наибольшее прогностическое значение в мониторинге системного воспалительного ответа имеет определение концентраций ИЛ-1β и ИЛ-6 в динамике. Низкие сывороточные концентрации ИЛ-1β и ИЛ-6, определяемые в раннем послеоперационном периоде, могут являться маркерами формирующихся послеоперационных осложнений неинфекционного генеза.

Таблица 1

Концентрации РСТ, ФНОα, ИЛ-1β, ИЛ-6, определяемые в разные сроки наблюдения

| Маркер       | Группа без осложнений (n=36) |                         |                      | Группа с осложнениями (n=35) |                          |                      |
|--------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|------------------------------|--------------------------|----------------------|
|              | до операции                  | 1-е сутки               | 7-е сутки            | до операции                  | 1-е сутки                | 7-е сутки            |
| РСТ, нг/мл   | 0,05<br>(0,04; 0,06)         | 0,1*<br>(0,06; 0,14)    | 0,05<br>(0,03; 0,07) | 0,04<br>(0,04; 0,05)         | 0,04<br>(0,04; 0,06)     | 0,05<br>(0,04; 0,1)  |
| ФНОα, пг/мл  | 13,7<br>(12,2; 15,3)         | 116,9*<br>(94,4; 154,0) | 12,8<br>(11,4; 15,4) | 13,7<br>(12,8; 16,2)         | 152,7*<br>(112,5; 246,5) | 12,6<br>(11,2; 15,6) |
| ИЛ-1β, пг/мл | 1,8**<br>(1,21; 2,6)         | 3,1*<br>(2,5; 6,1)      | 2,2**<br>(1,3; 3,6)  | 5,8**<br>(5,2; 7,9)          | 5,8<br>(5,2; 9,1)        | 8,0**<br>(4,9; 16,0) |
| ИЛ-6, пг/мл  | 3,8<br>(3,0; 6,0)            | 44,1**<br>(30,6; 73,8)  | 2,9<br>(2,3; 6,7)    | 2,0<br>(1,4; 2,4)            | 10,6*, **<br>(4,8; 16,6) | 2,4<br>(1,5; 3,6)    |

\* p<0,001 по отношению к исходному уровню, \*\* p<0,001 между двумя группами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимические маркеры системной воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса / Б. Р. Гельфанд [и др.] // Инфекции в хирургии. 2007. № 5(1). С. 9–15.
2. Громова А. Ю., Симбирцев А. С. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека // Цитокины и воспаление. 2005. Т. 4 (2). С. 3–12.
3. Мехоян Г. Г., Акопян Р. В. Клиническое применение прокальцитонина для диагностики и мониторинга сепсиса // Мед. вестник Эринбури. 2006. № 1 (4). С. 25–28.
4. Мухомедова Т. В., Жидкова О. В. Динамика цитокинового статуса и внеклеточного протеина теплового шока 70 у кардиохирургических больных с полиорганной недостаточностью // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2011. № 4. С. 39–44.
5. Amin D. N., Pruitt J. C., Schuetz P. Influence of major cardiopulmonary surgery on serum levels of procalcitonin and other inflammatory markers // Anaesth. Intensive Care. 2012. 40 (5): 760–766.
6. Bradley J. R. TNF-mediated inflammatory disease // J. Pathol. 2008. 214: 149–160.
7. Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways / S. J. Deventer [et al.] // Blood. 1990. 76: 2520–2526.
8. Induction and detection of disturbed homeostasis in cardiopulmonary bypass / R. de Vroeghe [et al.] // Perfusion. 2004. 19 (5): 267–276.
9. Magnitude of the inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its relation to adverse clinical outcomes / J. H. Holmes [et al.] // Inflamm Res. 2002. Dec. 51 (12): 579–586.
10. Intravenous immunoglobulin prevents release of pro-inflammatory cytokines in human monocytic cells stimulated with procalcitonin / K. Murakami [et al.] // Inflamm Res. 2012. Jun. 61 (6): 617–622.
11. Reinhart K., Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin // Crit. Care Clin. 2011. Apr. 27 (2): 253–263.
12. Schuetz P., Albrich W., Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future // BMC Med. 2011. Sep. 22. 9:107. doi: 10.1186/1741-7015-9-107. Review.
13. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature / C. Sponholz [et al.] // Critical Care. 2006. 10: 145–151.
14. Influence of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism on disease / S. S. Witkin [et al.] // Clin. Infect. Dis. 2002. 15 (Suppl. 1): 204–209.

Статья поступила 31.05.2013

Ответственный автор за переписку:

**Понасенко Анастасия Валериевна** –  
и.о. заведующего лабораторией геномной медицины  
ФГБУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН

Адрес для переписки:

Понасенко А. В., 650002, г. Кемерово,  
Сосновый бульвар, д. 6  
Тел: 8 (3842) 64-45-27  
E-mail: ponasenkoav@list.ru

Corresponding author:

**Anastasia V. Ponasenko** –  
acting head of genomic medicine laboratory  
of FSBI RI for CICVD, SB RAMS

Correspondence address:

A. V. Ponasenko, 6, Sosnoviy blvd.,  
Kemerovo, 650002  
Tel.: +7 (3842) 64-45-27  
E-mail: ponasenkoav@list.ru