

JANUSZ P. SIKORA

## Wybrane wskaźniki immunologiczne i ich użyteczność kliniczna w diagnostyce i prognozowaniu uogólnionych zakażeń i urazów

### Clinical Usefulness of Selected Immunological Indices in the Diagnosis and the Prognosis of Generalized Infection and Trauma

Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości UM w Łodzi  
SP ZOZ Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 4 UM w Łodzi

#### Streszczenie

We wstępie pracy przedstawiono rolę cytokin i reaktywnych związków tlenu (r.z.t.) w patogenezie zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS). Podkreślono znaczący udział neutrofilów i makrofagów, zwracając uwagę na ich immunoregulacyjne działanie. Wspomniano także o, naturalnie występujących w surowicy krwi w przebiegu SIRS, przeciwzapalnych cytokinach i inhibitorach cytokin powstających w wyniku mechanizmów adaptacyjnych uruchamianych przez ustrój w celu zachowania homeostazy. W dalszej części pracy zaprezentowano aktualne poglądy dotyczące przydatności klinicznej oznaczania w surowicy krwi stężeń pro- i przeciwzapalnych cytokin oraz inhibitorów cytokin (rozpuszczalnych receptorów i antagonistów receptorów) w monitorowaniu przebiegu SIRS. Ponadto przedstawiono dane z piśmiennictwa i własne doświadczenia dotyczące oceny aktywacji śródbłonna i granulocytów obojętnochłonnych krwi obwodowej (metabolizmu tlenowego tych komórek) w aspekcie diagnostycznym i rokowniczym w przebiegu posocznicy i uogólnionych zakażeń (*Adv Clin Exp Med 2005, 14, 4, 777–783*).

**Słowa kluczowe:** cytokiny, inhibitory cytokin, metabolizm tlenowy neutrofilów, uogólnione zakażenia i urazy.

#### Abstract

The role of cytokines and reactive oxygen species (ROS) in the pathogenesis of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) was presented firstly. The significant role of neutrophils and macrophages was outlined paying close attention to their immunoregulatory effects. Anti-inflammatory cytokines and cytokine inhibitors naturally occurred in serum in the course of SIRS as a result of the host homeostasis mechanisms were mentioned as well. Besides the study presents the actual trends concerning the clinical usefulness of serum evaluation of pro- and anti-inflammatory cytokines as well as cytokine inhibitors (soluble receptors and receptor antagonists) concentrations in SIRS monitoring. Additionally data from literature and own observations concerning the assessment of the activation of both endothelium and peripheral blood polymorphonuclear leukocytes (oxygen metabolism of these cells) in sepsis and generalized trauma were demonstrated that may support diagnostic and prognosis methods (*Adv Clin Exp Med 2005, 14, 4, 777–783*).

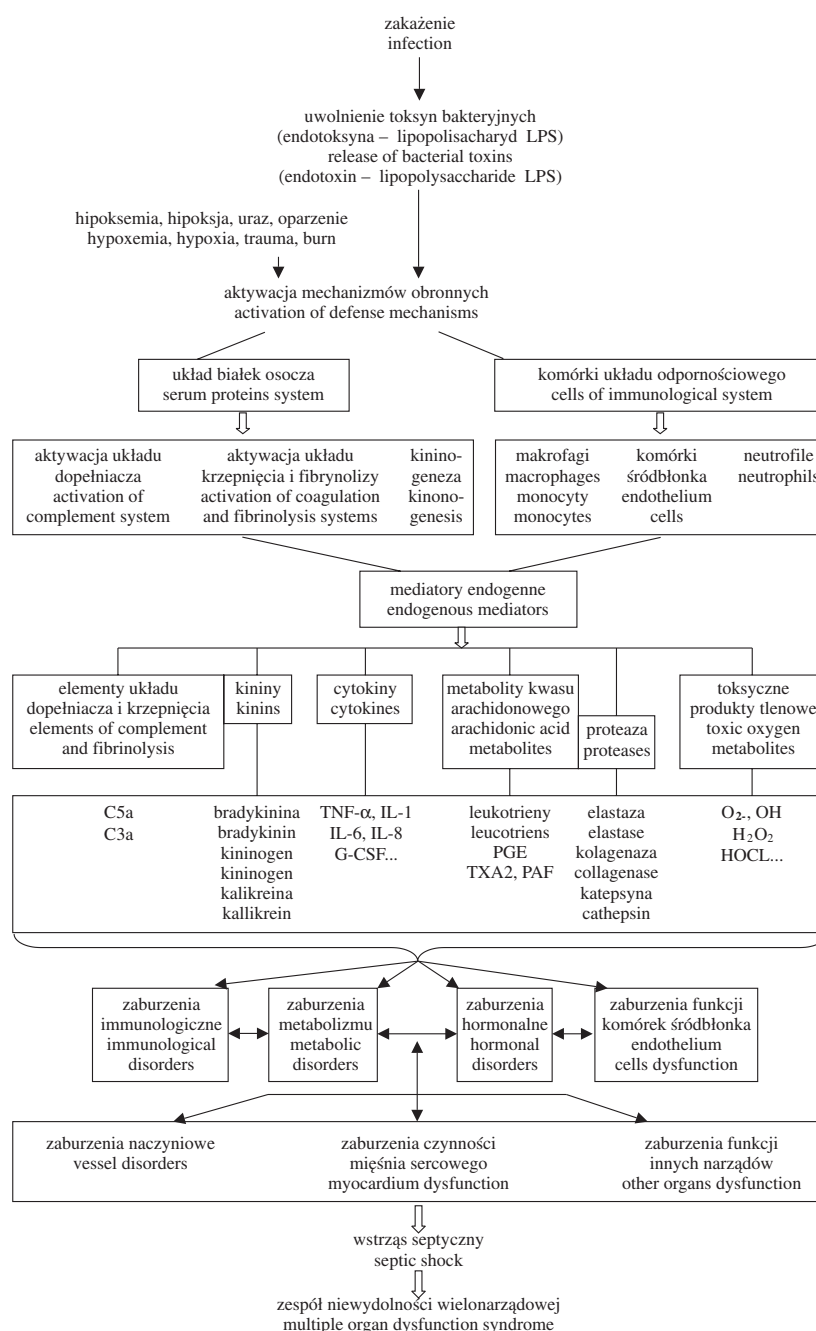
**Key words:** cytokines, cytokine inhibitors, oxygen metabolism of neutrophils, generalized infection and trauma.

W wyniku zakażenia lub wpływu niezakaźnych bodźców na organizm może rozwinąć się uogólniony proces chorobowy określany jako zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS – *systemic inflammatory response syndrome*). Do nie-zakaźnych czynników rozwoju SIRS zalicza się

m.in. hipoksemię, nasiloną hipoksję tkanek, uraz wielonarządowy, wstrząs krwotoczny czy oparzenia. Uogólnione zakażenie (posocznica) jest natomiast zespołem chorobowym rozwijającym się wskutek zadziałania czynnika zakaźnego (m.in. lipopolisacharydów endotoksyny bakterii Gram-

-ujemnych, antygenów grzybiczych, pasożytniczych) i charakteryzującym się zaburzeniami hemodynamicznymi i niewydolnością wielonarządową. Układowe objawy tego zespołu nie są wynikiem bezpośredniego działania toksyn bakteryjnych, lecz są następstwem działania endogennych mediatorów zapalnych. Zakaźne lub niezakaźne czynniki wywołujące SIRS uruchamiają złożone mechanizmy humoralne i komórkowe odpowiedzi obronnej ustroju (m.in. aktywację komplementu, krzepnięcia i fibrynolizy, aktywację makrofagów i granulocytów obojętnochłonnych, pobudzając metabolizm kwasu arachidonowego), stymulując wy-

tworzenie endogennych mediatorów zapalnych (ryc. 1). Spośród nich prozapalne cytokiny oraz reaktywne związki tlenu są uważane za te, które odgrywają kluczową rolę w uszkodzaniu tkanek i narządów [1]. Cytokiny są rozpuszczalnymi glikoproteinami o małej masie cząsteczkowej i działają miejscowo na drodze parakrynnej lub autokrynnej (tam, gdzie są wydzielane) lub też na drodze endokrynnej; wtedy ich działanie ma charakter ogólnoustrojowy. Ostatnio wiele uwagi poświęca się roli reaktywnych związków tlenu (r.z.t.) w uszkodzaniu tkanek w przebiegu uogólnionych zakażeń czy urazów, a zwłaszcza zaburzeniom równowagi między



Ryc. 1. Rozwój zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS)

Fig. 1. Development of systemic inflammatory response syndrome (SIRS)

ich generowaniem a procesami unieczynniania, co w konsekwencji prowadzi to do tzw. stresu oksydacyjnego. W sytuacji, gdy reakcja obronna organizmu jest niekorzystna i niekontrolowana, cytokiny i r.z.t. uwalniane w nadmiarze zaburzają homeostazę i doprowadzają do różnych powikłań. Często obserwuje się wówczas rozwijanie się takich stanów klinicznych, jak: ARDS, wstrząs, niewydolność nerek czy zespół wielonarządowej niewydolności (MODS – *multiple organ dysfunction syndrome*) [2, 3]. Zespół ten może rozwinąć się jako powikłanie posocznicy, rozległych wielonarządowych urazów, ciężkich oparzeń, wstrząsu hipowolemicznego itd.

Uogólniona reakcja organizmu na bodźce zakaźne i niezakaźne, nazywana odpowiedzią ostrej fazy, zachodzi z udziałem prozapalnych cytokin, powodując gorączkę, syntezę białek ostrej fazy (BOF) oraz neutrofilę we krwi obwodowej. Neutrofilia i przesunięcie w lewo, obserwowane w przebiegu SIRS, są wynikiem działania IL-1, GM-CSF, IL-6 oraz IL-8. Synteza BOF zachodzi głównie w wątrobie i odbywa się ona pod wpływem prozapalnych cytokin (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6). IL-1 i TNF- $\alpha$  pobudzają uwalnianie IL-6, a działając synergistycznie stymulują hepatocyty do wytwarzania między innymi białka C-reaktywnego, haptoglobiny,  $\alpha_1$ -antytrypsyny, fibrynogenu [2].

Cytokiny są fizjologicznymi przekazywaczami SIRS, a neutrofile, makrofagi/monocyty i komórki endotelium są komórkami efektorowymi tej odpowiedzi. Neutrofile jako pierwsze spośród profesjonalnych komórek fagocytujących w kilka minut po zadziałaniu bodźca zapalnego pojawiają się w ognisku zapalnym. Makrofagi natomiast zjawiają się w kilka godzin później i dłużej przebywają w ognisku zakażenia. Wytwarzane przez makrofagi i neutrofile w nadmiarze w warunkach niekontrolowanej uogólnionej odpowiedzi zapalnej endogenne mediatory zapalenia (w tym m.in. prozapalne cytokiny, reaktywne związki tlenu, eikozanoidy, tlenek azotu) działają uszkadzająco na komórki gospodarza [2, 4, 5]. We wczesnym okresie zakażenia natomiast obronna rola makrofagów polega na fagocytowaniu drobnoustrojów, w czym pomagają im neutrofile. Makrofagi są wówczas aktywowane przez wiązanie z ligandem obecnym na bakteriach (lipopolisacharydy) i innymi ligandami, podobnie zresztą jak neutrofile. W dalszym etapie SIRS komórki te są źródłem cytokin, które w posocznicy czy wielonarządowym urazie w warunkach zaburzonej homeostazy wpływają niekorzystnie na organizm. W złożonej patogenezie posocznicy coraz większą wagę przypisuje się ostatnio działaniu prozapalnych cytokin (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8), uwalnianych przez aktywowane makrofagi oraz r.z.t. powstającym

w przebiegu tzw. wybuchu oddechowego (*respiratory burst*) neutrofilów [1, 6, 7]. Rekrutacja neutrofilów z krwi do tkanek objętych uogólnioną reakcją zapalną jest regulowana *in vivo* przez bardzo swoisty i selektywny mechanizm rozpoznania. Takie cytokiny, jak TNF- $\alpha$  czy IL-1 indukują ekspresję receptorów na powierzchni neutrofilów i na komórkach śródbłonna, uczestniczących w procesie przylegania neutrofilów. Indukcja receptorów, takich jak międzykomórkowe cząsteczki adhezji ICAM-1, ICAM-2 (*intercellular adhesion molecules*) na komórkach śródbłonna, integrin (np. receptor 3 dopełniacza (CR3 lub CD11b/CD18)) na błonie cytoplazmatycznej neutrofilów oraz selektyn (na śródbłonkach i neutrofilach) sprawia, że neutrofile przylegają do ścian naczyń [2, 8]. Chemotaksja neutrofilów możliwa jest natomiast wskutek oddziaływania fMLP, C5a, PAF, LTB<sub>4</sub> oraz IL-8. Substancje te wiążą się z receptorami na powierzchni neutrofilów, aktywując te komórki. Chemoatraktanty są odpowiedzialne za gromadzenie neutrofilów w miejscu zakażenia i ich stymulację do wydzielania enzymów lizosomalnych oraz wytwarzania reaktywnych związków tlenu. Podczas stymulacji chemotaktycznej wolne rodniki tlenowe, wytworzone w obrębie błony komórkowej, mogą przedostawać się z fagolizosomu do przestrzeni pozakomórkowych i do otaczających tkanek, będąc przyczyną ich uszkodzeń. Neutrofile krążące we krwi do chwili pierwszego kontaktu z zakaźnym bądź niezakaźnym czynnikiem SIRS są komórkami metabolicznie mało aktywnymi. W odpowiedzi natomiast na różne stymulatory (m.in. substancje chemotaktyczne, prozapalne cytokiny) następuje ich aktywacja, zwiększa się wówczas znacznie zużycie tlenu przez granulocyty, co zapoczątkowuje tzw. zjawisko wybuchu oddechowego. Jest ono złożoną kaskadą reakcji biochemicznych, wynikiem których jest wytwarzanie wysoce reaktywnych związków tlenu [2, 3]. Udział r.z.t. w patomechanizmie SIRS u pacjentów z klinicznymi objawami ARDS czy MODS jest jednak wciąż mało udokumentowany. Przyczyną są trudności w odtworzeniu obecności i wyników działania wolnych rodników tlenowych *in vivo*, gdyż r.z.t. charakteryzują się bardzo krótkim półokresem trwania i są szybko inaktywowane przez wszechobecne układy antyoksydacyjne. Wiadomo, że obecność neutrofilów w ognisku zapalnym jest związana z uwalnianiem, oprócz r.z.t., licznych aktywnych substancji, takich jak: enzymy proteolityczne (elastaza), związki naczyniowocynne (PAF, leukotrieny, PGE<sub>2</sub>) czy substancje obecne w ranie (M-CSF, GM-CSF) [9]. Uważa się, że miejscowe stężenia tych związków są o wiele większe niż w osoczu, ich osoczowe stężenia za-

tem mogą nie odzwierciedlać zjawisk mających miejsce w ognisku zapalnym [10, 11].

W odpowiedzi na czynniki wywołujące SIRS organizm wykształcił mechanizmy przeciwzapalne odpowiedzialne za utrzymywanie homeostazy ustroju. Polegają one m.in. na wytwarzaniu przeciwzapalnych cytokin (IL-4, IL-10, IL-13); donoszono ponadto o zmniejszonej ekspresji receptorów dla cytokin, wytwarzaniu rozpuszczalnych receptorów lub obecności antagonistów receptorów [1, 12–14]. Mechanizmy przeciwzapalne zatem są indukowane zwiększeniem stężenia prozapalnych cytokin, które występuje po pobudzeniu antygenowym przez czynniki wywołujące SIRS. Opisane mechanizmy adaptacyjne wykształcone w odpowiedzi na czynniki zapalne stały się przesłanką do poszukiwania nowych metod diagnostycznych uogólnionej reakcji zapalnej toczącej się w organizmie. Rutynowe badania laboratoryjne, takie jak badanie bakteriologiczne krwi i innych płynów ustrojowych, badanie morfologiczne krwi obwodowej, poziom białka C-reaktywnego (CRP) nie zawsze są dodatnie w czasie trwania uogólnionego zakażenia czy urazu. Dlatego poszukuje się nowych metod pomocnych w monitorowaniu SIRS, do których można zaliczyć oznaczanie stężeń cytokin i ich inhibitorów oraz ocenę aktywacji neutrofilów i ich metabolizmu tlenowego (chemiluminescencja, cytometria przepływowa) [15–17].

Celem pracy jest przedstawienie aktualnych poglądów dotyczących oceny zastosowania w praktyce klinicznej wybranych wskaźników immunologicznych (pro- i przeciwzapalnych cytokin, inhibitorów cytokin – rozpuszczalnych receptorów i antagonistów receptorów oraz aktywacji śródbłonna, neutrofilów i ich metabolizmu tlenowego) w diagnostyce i prognozowaniu uogólnionych zakażeń i urazów.

## **Przydatność kliniczna oznaczania stężenia pro- i przeciwzapalnych cytokin oraz inhibitorów cytokin**

Spośród prozapalnych cytokin TNF- $\alpha$  jest uważana za główną cytokinę posocznicy i wstrząsu septycznego. Doniesienia z piśmiennictwa dotyczące zachowania się prozapalnych cytokin w uogólnionych zakażeniach i urazach wskazują na zwiększenie ich stężenia w surowicy krwi pacjentów [15, 18–24]. Atici et al. zwrócili uwagę na podwyższone stężenia TNF- $\alpha$  w surowicy noworodków z posocznicą [18]. De Bont et al. oprócz dużych stężeń tej cytokiny obserwowali ponadto u takich pacjentów duże stężenia IL-6 [19]. Jak wy-

nika z badań własnych zespołu Kliniki Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości UM w Łodzi przeprowadzonych wśród noworodków i małych dzieci z ciężką posocznicą, dużym osoczym stężeniom TNF- $\alpha$ , IL-6 i IL-8 obserwowanym przed rozpoczęciem szerokowidmowej antybiotykoterapii towarzyszyło obniżenie ich poziomów po zakończonym leczeniu [15, 20]. Carrol et al. natomiast wykazali, że u dzieci z posocznicą meningokokową stężenia TNF- $\alpha$  i IL-8 istotnie korelowały z poziomem prokalcytoniny (PCT), nie obserwowali oni natomiast związku między tymi prozapalnymi cytokinami a CRP [25]. Krohn et al. badając poziomy cytokin i ich inhibitorów u pacjentów operowanych z powodu skoliozy odcinka piersiowego kręgosłupa, obserwowali duże stężenia badanych wskaźników immunologicznych zarówno w surowicy krwi tętniczej (wzrost tylko TNF- $\alpha$ ), jak i krwi z drenażu (wzrost IL-1 $\beta$ , IL-6) [21]. Autorzy ci ponadto wykazali, zarówno we krwi tętniczej, jak i z drenażu podwyższone poziomy cytokiny przeciwzapalnej (IL-10) oraz inhibitorów cytokin – antagonisty receptora IL-1 (IL-1 Ra) i rozpuszczalnego receptora dla TNF- $\alpha$  typu I (sTNFR I). Badacze ci stwierdzili, że osocze stężenia badanych wskaźników nie muszą odzwierciedlać zjawisk zachodzących w ognisku zapalnym. Zwiększone stężenia rozpuszczalnych receptorów dla TNF- $\alpha$  u pacjentów z urazem wielonarządowym przedstawili w swoich doniesieniach autorzy amerykańscy i niemieccy [26, 27]. Cinat et al. obserwowali wysokie poziomy obu receptorów dla TNF- $\alpha$  (p55 i p 75) u pacjentów w wieku  $29,4 \pm \pm 12,95$  lat z urazem wielonarządowym w porównaniu z grupą kontrolną [26]. Badacze ci wskazali na aspekt prognostyczny, podkreślając, że podwyższone stężenia tych receptorów utrzymywały się przez kilka dni po urazie i były istotnie większe u zmarłych pacjentów w porównaniu z tymi, którzy przeżyli. Nast-Kolb et al. prezentowali natomiast istotnie większe stężenia prozapalnych cytokin (IL-6 i IL-8) u pacjentów zmarłych z powodu niewydolności wielonarządowej, która ujawniła się jako powikłanie uogólnionego urazu [22].

Monitorowanie mechanizmów przeciwzapalnych związanych z SIRS może mieć znaczenie także prognostyczne. Donnelly et al. wykazali, że obniżone stężenia IL-10 i IL-1-Ra w płynie opłucnowym pacjentów z ARDS były związane ze zwiększoną śmiertelnością [28]. Obserwacje własne autora natomiast dowodzą, że wielonarządowa niewydolność i wstrząs septyczny, będące powikłaniem uogólnionego zakażenia u dzieci były związane ze szczególnie wysokimi osoczymi poziomami cytokin (IL-6, IL-10) i inhibitorami cytokin (sTNFR II) [20]. Podobnie zwiększone stężenia IL-10 i sTNFR II w surowicy krwi chorych z uo-



gólnionym zakażeniem wykazali inni badawcy [12, 29, 30]. Dowodzą, że osoczowe stężenia IL-10 pacjentów z posocznicą były większe u tych chorych, którzy zmarli niż u ozdowieńców [30].

## **Kliniczne zastosowanie oceny aktywacji śródbłoka i neutrofilów oraz ich metabolizmu tlenowego**

Aktywowane w przebiegu SIRS neutrofile wykazują zwiększoną ekspresję receptorów, m.in. integrzyn (CD 11b/CD 18), które wiążą komplement i wpływają na adhezję granulocytów obojętnochnych do ścian naczyń i diapedezę [9]. Giannoudis et al. obserwowali istotnie zwiększoną ekspresję receptora CD 11b neutrofilów u pacjentów z tępym urazem, która pozostawała nadal duża u tych chorych, u których rozwinęła się posocznica [31]. Podobnie badania autorów węgierskich wykazały, że ekspresja tego receptora na neutrofilach pacjentów z posocznicą była większa w porównaniu z grupą kontrolną [8]. Badacze ci twierdzili jednocześnie, że stymulowane (przez TNF- $\alpha$ ) neutrofile zwiększały ekspresję cząsteczki adhezyjnej ICAM-1, która zmniejszała się następnie pod wpływem działania pentoksyfiliny (znanego inhibitora wytwarzania TNF- $\alpha$ ). Ci sami autorzy w innych badaniach obserwowali istotnie większe stężenia w stosunku do grupy kontrolnej rozpuszczalnego receptora cząsteczki adhezyjnej-1 (sICAM-1) u pacjentów z posocznicą przed leczeniem pentoksyfiliną (PTX), które obniżały się po włączeniu do leczenia PTX [32]. Law et al. opisywali natomiast zwiększone stężenia sICAM-1 u pacjentów z urazem wielonarządowym, które korelowały z ciężkością zespołu wielonarządowej niewydolności [33]. Z kolei autorzy niemieccy zaobserwowali, że krążąca we krwi międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna (cICAM-1) pojawia się później w przebiegu posocznicy u noworodków z bardzo małą masą urodzeniową ciała w porównaniu z antagonistą receptora IL-1 (IL-1 Ra) i interleukiną 6 (IL-6). Autorzy ci doszli do wniosku, że te dwa wskaźniki immunologiczne są lepszymi markerami wczesnej diagnostyki uogólnionego zakażenia, gdyż pojawiają się już na dwa dni przed klinicznymi objawami choroby [34].

Ocena metabolizmu tlenowego neutrofilów w czasie uogólnionego zakażenia była przedmiotem niejednorodnych doniesień [17, 35–38]. Lloyd et al. jako pierwsi przedstawili zwiększone wy-

tworzenie *in vivo* rodnika hydroksylowego u chorych z posocznicą [35]. Z badań natomiast przeprowadzonych przez Vespasiano et al. wynika, że w szczególnie ciężkich przypadkach posocznicy (często powikłanych wstrząsem septycznym) obserwuje się zmniejszenie wybuchu oddechowego neutrofilów i zmniejszone wytwarzanie r.z.t. [36]. Podobnie inni badacze podkreślali w swoich badaniach obniżony metabolizm tlenowy neutrofilów u pacjentów z ciężkim zakażeniem [17, 37, 38]. Manhart et al. obserwowali mniejsze wytwarzanie anionorodnika ponadtlenkowego przez neutrofile pacjentów ze wstrząsem septycznym w porównaniu z chorymi po urazie czy operacji serca [38]. Podobnie badania własne autora z wykorzystaniem cytometrii przepływowej do oceny metabolizmu tlenowego neutrofilów wykazały zubożenie wytwarzania r.z.t. u dzieci w chwili rozpoznania posocznicy oraz istotne zwiększenie zdolności tych komórek do inicjowania wybuchu oddechowego po zakończonym leczeniu [15]. Szczególnie małe wytwarzanie r.z.t. obserwowano u tych dzieci, które zmarły z powodu posocznicy powikłanej wstrząsem septycznym; dlatego przypuszcza się, że ocena wybuchu oddechowego neutrofilów tych pacjentów może mieć znaczenie prognostyczne.

## **Podsumowanie**

Oprócz rutynowych testów diagnostycznych stosowanych w monitorowaniu uogólnionych zakażeń i urazów (jak badania bakteriologiczne krwi i innych płynów ustrojowych, ocena badania morfologicznego krwi czy osoczowych stężeń CRP i PCT), coraz większą uwagę zwraca się na ocenę różnych wskaźników immunologicznych. Wykorzystuje się badanie endogennych mediatorów zapalenia (ocena stężeń prozapalnych cytokin i wytwarzania reaktywnych związków tlenu). Ocenia się ponadto także poziomy występujących naturalnie w przebiegu SIRS przeciwzapalnych cytokin i inhibitorów cytokin (rozpuszczalnych receptorów cytokin i antagonistów receptorów), powstających w organizmie w wyniku uruchomienia adaptacyjnych mechanizmów homeostazy. Oprócz aspektu diagnostycznego ww. wskaźników immunologicznych, wykorzystuje się je w dalszym prognozowaniu uogólnionego zakażenia lub urazu. Należy zauważyć ponadto, że oznaczanie stężeń tych wskaźników immunologicznych w osoczu nie musi korelować z ich poziomami w pierwotnym ognisku zapalnym.

## Piśmiennictwo

- [1] **Zimmerman JJ:** Sepsis/septic shock. In: *Pediatric Critical Care*. Eds.: Fuhrman BP, Zimmerman JJ. Mosby, St. Louis 1998, 1088–1100.
- [2] **Mariscalco MM:** Infection and the host response. In: *Pediatric Critical Care*. Eds. Fuhrman BP, Zimmerman JJ. Mosby, St. Louis 1998, 979–994.
- [3] **Vlessis AA, Goldman RK, Trunkey DD:** New concepts in the pathophysiology of oxygen metabolism during sepsis. *Br J Surg* 1995, 82, 870–876.
- [4] **Chęciński P, Krauss H, Kozlik J:** Wolne rodniki tlenowe i ich rola w uszkodzeniu tkanek. W: *Kliniczne aspekty niedokrwienia i reperfuzji*. Red. Zapalski S, Chęciński P. α-Medica Press, Bielsko-Biała 1998, 24–30.
- [5] **Toft P, Andersen SK, Tonnesen EK:** The systemic inflammatory response after major trauma. *Ugeskr Laeger* 2003, 165, 669–672.
- [6] **Kragshjerg P, Holmberg H, Vikerfors T:** Dynamics of blood cytokine concentrations in patients with bacteremic infections. *Scand J Infect Dis* 1996, 28, 391–398.
- [7] **Pascual C, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bredle DL, Reinhart K:** A controlled study of leukocyte activation in septic patients. *Intensive Care Med* 1997, 23, 743–748.
- [8] **Mandi Y, Nagy Z, Ocsovsky I, Farkas G:** Effects of tumor necrosis factor and pentoxifylline on ICAM-1 expression on human polymorphonuclear granulocytes. *Int Arch Allergy Immunol* 1997, 114, 329–335.
- [9] **Goris RJA:** Pathophysiology of shock in trauma. *Eur J Surg* 2000, 166, 100–111.
- [10] **Jansen MJ, Hendriks T, Vogels MT, van der Meer JW, Goris RJA:** Inflammatory cytokines in an experimental model for the multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 1996, 24, 1196–1202.
- [11] **Keel M, Ecknauer E, Stocker R:** Different patterns of local and systemic release of proinflammatory and anti-inflammatory mediators in severely injured patients with chest trauma. *J Trauma* 1996, 40, 907–914.
- [12] **Lien E, Liabakk NB, Johnsen AC, Nonstad U, Sundan A, Espevik T:** Polymorphonuclear granulocytes enhance lipopolysaccharide-induced soluble p75 tumor necrosis factor receptor release from mononuclear cells. *Eur J Immunol* 1995, 25, 2714–2717.
- [13] **Paris MM, Friedland IR, Ehrett S, Hickey SM, Olsen KD, Hausen E, Thonar MA, McCracken GH:** Effect of interleukin-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor in animal models of infection. *J Infect Dis* 1995, 171, 161–169.
- [14] **Hensler T, Heinemann B, Sauerland S, Lefering R, Bouillon B, Andermahr J, Neugebauer EA:** Immunologic alterations associated with high blood transfusion volume after multiple injury: effects on plasmatic cytokine and cytokine receptor concentrations. *Shock* 2003, 20, 497–502.
- [15] **Sikora JP, Chlebna-Sokół D, Dąbrowska I, Lipczyński D, Chrul S:** Proinflammatory cytokine inhibitors, TNF-α and oxidative burst of polymorphonuclear leukocytes in the pathogenesis of sepsis in newborns. *AI&TE* 2001, 49, 155–161.
- [16] **Pascual C, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bredle DL, Reinhart K:** A controlled study of leucocyte activation in septic patients. *Intensive Care Med* 1997, 23, 743–748.
- [17] **Drossou V, Kanakoudi F, Tzimouli V, Sarafidis K, Taparkou A, Bougiouklis D, Petropoulou T, Kremenopoulos G:** Impact of prematurity, stress and sepsis on the neutrophil respiratory burst activity of neonates. *Biol Neonat* 1997, 72, 201–209.
- [18] **Atici A, Satar M, Cetiner S, Yaman A:** Serum tumor necrosis factor-alpha in neonatal sepsis. *Am J Perinatol* 1997, 14, 401–404.
- [19] **De Bont ES, Martens A, van Raan J, Samson G, Fetter WP, Okken A, De Leij LH, Kipmen JL:** Diagnostic value of plasma levels of tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) and interleukin-6 (IL-6) in newborns with sepsis. *Acta Paediatr* 1994, 83, 696–699.
- [20] **Sikora JP, Chlebna-Sokół D, Krzyżńska-Oberbek A:** Proinflammatory cytokines (IL 6, IL-8), cytokine inhibitors (IL-6sR, sTNFR II) and anti-inflammatory cytokines (IL-10, IL-13) in the pathogenesis of sepsis in newborns and infants. *AI&TE* 2001, 49, 399–404.
- [21] **Krohn CD, Reikeras O, Aasen AO:** The cytokines IL-1β and IL-1 receptor antagonist, IL-2 and IL-2 soluble receptor-α, IL-6 and IL-6 soluble receptor, TNF-α and TNF soluble receptor I, and IL-10 in drained and systemic blood after major orthopaedic surgery. *Eur J Surg* 1999, 165, 101–108.
- [22] **Nast-Kolb D, Waydhas C, Gippner-Steppert C, Schneider I, Trupka A, Ruchholtz S, Zetzl R., Schweiberer L, Jochum M:** Indicators of the posttraumatic response correlate with organ failure in patients with multiple injuries. *J Trauma* 1997, 42, 446–454.
- [23] **Gregoric PD, Bajec DD, Sijacki AD, Karadzic BA:** Relations between cytokine IL-6 levels and the occurrence of systemic complications in patients with multiple injuries and blunt abdominal trauma. *Srp Arh Celok Lek* 2003, 131, 118–121.
- [24] **Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinzl L, Bruckner UB:** Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? *Arch Surg* 2000, 135, 291–295.
- [25] **Carrol ED, Newland P, Riordan FAI, Thomson APJ, Curtis N, Hart CA:** Procalcitonin as a diagnostic marker of meningococcal disease in children presenting with fever and a rash. *Arch Dis Child* 2002, 86, 282–285.
- [26] **Cinat ME, Waxman K, Granger GA, Pearce W, Annas C, Daughters K:** Trauma causes sustained elevation of soluble tumor necrosis factor receptors. *J Am Coll Surg* 1994, 179, 529–537.
- [27] **Hensler T, Sauerland S, Bouillon B, Raum M, Rixen D, Helling HJ, Andermahr J, Neugebauer EA:** Association between injury pattern of patients with multiple injuries and circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors, interleukin-6 and interleukin-10, and polymorphonuclear neutrophil elastase. *J Trauma* 2002, 52, 962–970.

- [28] **Donnelly SC, Strieter RM, Reid PT:** The association between mortality rates and decreased concentrations of Interleukin-10 and Interleukin-1 receptor antagonist in the lung fluids of patients with Adult Respiratory Distress Syndrome. *Ann Intern Med* 1996, 125, 191–196.
- [29] **Gogos ChA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A:** Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 2000, 181, 176–180.
- [30] **Van der Poll T, de Waal Malefyt R, Coyle SM, Lowry SF:** Antiinflammatory cytokine responses during clinical sepsis and experimental endotoxemia: sequential measurements of plasma soluble interleukin (IL)-1 receptor type II, IL-10, and IL-13. *J Infect Dis* 1997, 175, 118–122.
- [31] **Giannoudis PV, Smith RM, Banks RE, Windsor ACJ, Dickson RA, Guillou PJ:** Stimulation of inflammatory markers after blunt trauma. *Br J Surg* 1998, 85, 986–990.
- [32] **Mandi Y, Farkas G, Ocsovszky I, Nagy Z:** Inhibition of tumor necrosis factor production and ICAM-1 expression by pentoxifylline: beneficial effects in sepsis syndrome. *Res Exp Med* 1995, 195, 297–307.
- [33] **Law MM, Cryer HG, Abraham E:** Elevated levels of soluble ICAM-1 correlate with the development of multiple organ failure. *J Trauma* 1994, 37, 100–110.
- [34] **Küster H, Weiss M, Willeitner A, Detlefsen S, Jeramias I, Zbojan J, Geiger R, Lipowsky G, Simbruner G:** Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet* 1998, 352, 1271–1277.
- [35] **Lloyd SS, Chang AK, Taylor FB:** Free radicals and septic shock in primates: the role of tumor necrosis factor. *Free Radic Biol Med* 1993, 14, 233–236.
- [36] **Vespasiano MC, Lewandowski JR, Zimmerman JJ:** Longitudinal analysis of neutrophil superoxide anion generation in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1993, 21, 666–672.
- [37] **Driscoll MS, Thomas VL, Ramamurthy RS:** Longitudinal evaluation of polymorphonuclear leukocyte chemiluminescence in premature infants. *J Pediatr* 1990, 116, 429–434.
- [38] **Manhart N, Oismuller C, Lassnig A, Spittler A, Sautner T, Gotzinger P, Fugger R, Roth E:** Receptor and non-receptor mediated formation of superoxide anion and hydrogen peroxide in neutrophils of intensive care patients. *Wien Klin Wochenschr* 1998, 110, 796–801.

### Adres do korespondencji:

Janusz Piotr Sikora  
Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości  
SP ZOZ Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 4 UM  
ul. Sporna 36/50  
91-738 Łódź  
tel./fax + 48 42 617 77 15  
e-mail: propedeutyka@usk4.umed.lodz.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 26.10.2004 r.

Po recenzji: 24.11.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 24.11.2004 r.

Received: 26.10.2004

Revised: 24.11.2004

Accepted: 24.11.2004