

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Каргальцева Н.М.<sup>1</sup>, Кочеровец В.И.<sup>2</sup>, Миронов А.Ю.<sup>1</sup>, Борисова О.Ю.<sup>1</sup>, Бурбелло А.Т.<sup>3</sup>

## МАРКЁРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ИНФЕКЦИЯ КРОВотоКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

<sup>1</sup>ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава РФ», 119991, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Минздрава РФ», 191015, Санкт-Петербург, Россия

*В ответ на воспаление появляются «острофазовые реактанты» – неспецифические белки, которые могут оценивать тяжесть и прогноз заболевания. К маркёрам острой фазы воспаления относят: С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), неоптерин (НП), пресепсин (ПСР), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), СОЭ, общее количество лейкоцитов, нейтрофилов, белковые фракции (α-, β-, γ-глобулины), IgM. Концентрация СРБ повышается при бактериальных инфекциях и значительно выше при положительных гемокультурах по сравнению с контаминированными и отрицательными образцами крови. Уровень ПКТ увеличивается при грамотрицательной бактериемии, нормальные уровни наблюдаются при коагулазоотрицательной стафилококковой бактериемии. Параметры ПКТ более полезны, чем СРБ, для предположения о наличии бактериемии. НП уровни повышаются при бактериемии. При инфекции ПСР активизируется быстрее СРБ и ПКТ, чувствительность при сепсисе в 91,4%. У больных инфекционным эндокардитом отмечено высокое содержание ФНО-α при стафилококковой инфекции в крови и низкое – при выделении гемокультуры энтерококков и коринебактерий. Изменение уровней белков острой фазы при воспалении является маркёром инфекции, включая инфекцию кровотока (ИК), но не специфичны для этиологии бактериемии.*

**Ключевые слова:** белки острой фазы; бактериемия; гемокультура.

**Для цитирования:** Каргальцева Н.М., Кочеровец В.И., Миронов А.Ю., Борисова О.Ю., Бурбелло А.Т. Маркёры воспаления и инфекция кровотока (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (7): 435-442.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-7-435-442>

Kargaltseva N.M.<sup>1</sup>, Kotcherovets V.I.<sup>2</sup>, Mironov A.Yu.<sup>1</sup>, Borisova O.Yu.<sup>1</sup>, Burbello A.T.<sup>3</sup>

## INFLAMMATION MARKERS AND BLOODSTREAM INFECTION (REVIEW OF LITERATURE)

<sup>1</sup>G.N.Gabricheskii Moscow research institute of epidemiology and microbiology of Rospotrebnadzor, 125212, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov, 191015, Saint-Petersburg, Russia

*In response to inflammation there appear « reactants of acute phase» which are nonspecific but they can show the disease gravity and prognosis. The markers of the acute phase are: C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), neopterin (NP), presepsin (PSP), necrosis tumor factor α (NTF-α), erythrocyte sedimentation rate (ESR), the total amount of leucocytes, neutrophils, protein fractions (α, β, γ-globulins), IgM. CRP concentrations rise in the presence of bacterial infections and they are significantly higher in the positive blood cultures than in the contamination or negative ones. PCT levels grow in case of gram-negative bacteremia, but the levels are normal in case of coagulase-negative staphylococci bacteremia. PCT levels are more helpful here than CRP levels with suspected bacteremia. NP levels rise in patients with bacteremia. In the presence of infection, PSP becomes more active than CRP and PCT, and PSP sensitivity is 91,4% in patients with sepsis. Patients with infectious endocarditis have high levels of NTF-α in case of staphylococci infection in blood but the levels of NTF-α are low with enterococci and corynebacterium bloodstream infection. In case of inflammation the acute phase protein level changes are infection markers including bloodstream infection but they are not specific for determining any bacteremia aetiology.*

**Key words:** proteins of acute phase; markers; bacteremia.

**For citation:** Kargaltseva N.M., Kotcherovets V.I., Mironov A.Yu., Borisova O.Yu., Burbello A.T. Inflammation markers and bloodstream infection (review of literature). Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2019; 64 (7): 435-442 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-7-435-442>

**For correspondence:** Kargaltseva N.M.; e-mail: [kargaltseva@mail.ru](mailto:kargaltseva@mail.ru)

### Information about authors:

Kargaltseva N. M., <http://orcid.org/0000-0002-3245-5486>

Borisova O. Yu., <http://orcid.org/0000-0002->

Mironov A. Yu., <http://orcid.org/0000-0002-8544-523>

Kotcherovets V. I., <http://orcid.org/0000-0002->

Burbello A. T., <http://orcid.org/0000-0003-4097-4267>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 17.04.2019  
Accepted 20.04.2019

**Введение.** Воспаление – защитная реакция организма на повреждения, которые могут иметь различную природу: физическую, химическую, биологическую [1]. По высказыванию И. И. Мечникова – воспаление – приспособительная реакция организма с важнейшим проявлением на патогенные агенты для обеспечения выздоровления организма.

Ведущую роль в ответе на воспаление играют определённые структуры в различных системах: протеолитической, гемостаза, комплемента и др. [1]. Острофазовый ответ на воспаление включает в себя последовательные процессы в месте повреждения, которые осуществляют медиаторы. Этот метаболический ответ сопровождается изменением биосинтеза ряда белков, которые получили название «белки острой фазы» или «острофазовые реактанты». Индуцируют появление этих белков цитокины. Острофазовые реактанты, главным образом, глобулины, активно реагируют на воспалительный процесс (системный или очаговый), повреждение тканей, наличие микробов в крови. Реактанты синтезируются в печени под действием противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 6, 11,  $\gamma$ -интерферона). При повышении концентрации реактантов воспаления повышается устойчивость организма к свободным радикалам повреждённой ткани, подавляется размножение бактерий в очаге воспаления.

Белки острой фазы воспаления делятся на «позитивные»: С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоид А, лактоферрин, Т-кининоген, апоферритин, пептидогликаны,  $\alpha$ -1-кислый гликопротеин,  $\alpha$ -1-антитрипсин,  $\alpha$ -1-антихимотрипсин, гаптоглобин (Нр), фибриноген, церулоплазмин,  $C_3$  и  $C_4$  компоненты комплемента,  $\alpha$ -2-антиплазмин и «негативные»: альбумин, трансферрин,  $\alpha$ -липопротеид, преальбумин, тироксинсвязывающий глобулин. При воспалении активность и концентрация «позитивных» белков увеличивается с большой (6-8 ч) или малой (72 ч) скоростью, у «негативных» белков снижаются количественные уровни на 30-60%. Выделяют ещё «нейтральные» белки ( $\alpha$ -2-макроглобулин, гемопексин, иммуноглобулины), концентрация которых при воспалении остается в пределах нормальных значений [2].

Функция реактантов воспаления направлена на различные стороны воспалительного процесса. Они регулируют нарушенный гемостаз и антигемостаз, вызывают бактерицидный эффект, способствуют элиминации патогена, проявляют антиоксидантные свойства, предупреждают развитие аутоиммунных реакций. СРБ – гуморальный фактор врождённого иммунитета. Гаптоглобин, лактоферрин, церулоплазмин повышают антиинфекционную резистентность организма за счёт ограничения поступления железа и цинка в ткани, в результате чего развивается гипохромия и гипозинкемия и бактерий лишаются факторов роста [3].

Наиболее частым клиническим симптомом воспаления является повышенная температура тела. На первых этапах диагностики воспаления у клинициста возникает один из главных вопросов – является ли лихорадочное состояние следствием инфекции для назначения антимикробной терапии или имеется иная причина. Индикаторы острой фазы обладают высокой чувствительностью к воспалению, но они неспецифичны по отношению к причине воспаления, поэтому ценность биомаркёров воспаления заключается в оценке тяжести и прогноза заболевания.

К общепринятым диагностическим лабораторным маркёрам исторически относили показатели анализа

крови: общее количество лейкоцитов, нейтрофилов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), СРБ, фибриноген, альбумины,  $\alpha$ -глобулины,  $\beta$ -глобулины,  $\gamma$ -глобулины. Замечено, что при остром процессе воспаления увеличиваются значения СРБ,  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинов, при хроническом – повышаются значения  $\gamma$ -глобулинов и снижаются показатели альбуминов.

Известен ряд маркёров острой фазы воспаления, некоторые из них находят практическое применение: СРБ, прокальцитонин (ПКТ), Нр, церулоплазмин, неоптерин (НП), предшественника натрийуретического пептида (NT-pro-BNP).

Патогенез воспаления проходит несколько этапов. Иммунокомпетентные клетки мигрируют в очаг воспаления и медиаторы (ИЛ-1, ИЛ-6, интерферон, ФНО- $\alpha$ ) запускают острый ответ, развивающийся быстро, на 2-3-й день воспаления.

Изначально определяли концентрацию СРБ в плазме крови. Первыми методами являлись иммунохимические полуколичественные (латексная и гем-агглютинация, реакция связывания комплемента и преципитации в геле) и затем количественные (электроиммунодиффузия, флуоресцентно-иммунный анализ, радиоэлектроиммунодиффузия, радиоиммунный анализ) [4]. Одним из современных методов является иммунотурбидиметрический. Концентрации СРБ повышаются при инфекционных заболеваниях (бактериальных, грибковых, паразитарных, вирусных), неинфекционных (ревматоидный артрит, инфаркт миокарда, опухоли различной локализации), соматических заболеваниях с инфекционной этиологией (инфекционный эндокардит, ревматизм).

*Лабораторные маркёры.* С-реактивный белок описан в 1930 г. W. Tillet и T. Frances [5], когда они определили белок в сыворотке больных пневмонией. Концентрации СРБ увеличивались при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях. СРБ стали считать чувствительным маркёром острой фазы воспаления, но не обладающим специфичностью. Он остается наиболее актуальным показателем острой фазы воспалительных и некротических процессов [6]. Референсное значение СРБ 0,06-5,0 мг/л рассматривается как маркёр инфекции, менее 1 мг/л – как фактор сердечно-сосудистого риска и 0,59 мг/л – как среднее его значение. Он стимулирует миграцию лейкоцитов, влияет на их функциональную активность, инициирует реакции преципитации, агглютинации, активирует фагоцитоз и систему комплемента. В присутствии кальция СРБ связывает определённые участки полисахаридов микроорганизмов и способствует их элиминации. Повышенный уровень СРБ иногда является единственным показателем острой фазы воспаления при вирусной инфекции (10-40 мг/л), бактериальной инфекции (40-200 мг/л), ожогах, сепсисе (300-700 мг/л). Средние значения СРБ: при остром воспалении – 40-200 мг/л, при невыраженном воспалении – 10-40 мг/л, при хроническом воспалении – <10 мг/л. По его концентрации оценивают средний риск (1,0-3,0 мг/л) и высокий риск (более 3,0 мг/л) тяжести воспалительного процесса. СРБ является неспецифическим маркёром воспаления [7], полезен для оценки тяжести воспалительного процесса без учёта его этиологии.

Прокальцитонин описан в 1984 г. [8]. Это гликопротеин, прогормон, предшественник кальцитонина. ПКТ вошёл в число активно используемых биомаркёров воспаления. При инфекции кровотока (ИК) уровень ПКТ увеличивается в течение 6-12 часов. Нормальные зна-

чения варьируют от 0,05 нг/мл до 0,1 нг/мл. При бактериальной инфекции уровни достигают 0,3-1,5 нг/мл, при инфекционном процессе с системным воспалением (септицемия, сепсис) уровни увеличиваются до 10 нг/мл. Высокие показатели ПКТ при бактериемии указывают на тяжёлое течение и неблагоприятный прогноз заболевания. Показана его более высокая чувствительность и специфичность при бактериальной инфекции по сравнению с СРБ, что связано с его быстрым появлением при воспалении. Стимуляторами синтеза ПКТ считают ФНО. Уровень ПКТ в плазме крови определяют иммунофлюоресцентным методом [7]. Показана корреляция между уровнем ПКТ и клиническим состоянием при сепсисе, отмечено диагностическое и прогностическое преимущество ПКТ над СРБ, СОЭ [4]. Увеличение плазменной концентрации ПКТ наступает в течение 2-4-х часов с начала воспаления и продолжается до момента начала терапии. Период полураспада ПКТ около 24 часов [9]. Уровни ПКТ увеличиваются при бактериальной инфекции быстрее, чем уровни СРБ [10]. Хронические небактериальные инфекции, аутоиммунные, другие системные заболевания, как васкулит, неинфекционные и онкологические заболевания не индуцируют адекватные уровни ПКТ, поэтому его концентрация в плазме не растёт. ПКТ относится к маркёру сепсиса, его уровни повышаются независимо от этиологии сепсиса, он не отражает тяжесть сепсиса, не прогнозирует рецидивы.

*Неоптерин* – маркёр воспаления. Повышение его уровня происходит при вовлечении в процесс заболевания клеточного звена иммунной системы. Его выявляют чаще при вирусной инфекции. Скорость его активации низкая и пиковые концентрации появляются на 9-12-й день от начала воспаления [11]. Уровни показателей НП связаны с тяжестью и прогнозом заболевания, эффективностью проводимого лечения.

Определение предшественника натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) в качестве маркёра поражения миокарда при недостаточности кровообращения имеет значение в кардиохирургической практике. Повышенные уровни его при сепсисе указывают на неблагоприятный прогноз. Определение этого маркёра проводят в автоматизированной системе для гетерогенного иммунохимического анализа. Нормальные значения NT-pro-BNP составляют <125 пг/мл [7].

Пресепсин (ПСП) – белок, концентрация которого увеличивается при развитии системных инфекций, сепсиса. ПСП описан в 2005 году группой японских исследователей. ПСП активируется быстрее ПКТ и СРБ, но отражает их позиции: тяжесть, динамику заболевания, прогноз исхода воспаления, эффективность начатого лечения. Нормальные показатели ПСП – 294,2 пг/мл. На макрофагах находится мембранный рецепторный белок –  $mCD_{14}$ , который узнает сигнал о наличии бактерий и запускает врождённый иммунитет.  $mCD_{14}$  связывается с определёнными структурами на бактериях и активирует макрофаги, после чего выходит в свободную циркуляцию и становится растворимым  $sCD_{14}$ . Функции этого белка – индуцировать воспаление в эндотелиальных клетках, не содержащих  $mCD_{14}$ . Циркулирующий  $sCD_{14}$  – маркёр ответа моноцитов на действие липополисахаридов бактерий. Повышенные уровни  $sCD_{14}$  связывают с тяжестью воспаления и тенденцией к сепсису. При активации фагоцитоза лизосомальные протеиназы расщепляют  $sCD_{14}$  с образованием специфического фрагмента –  $sCD_{14}$ -ST, который назван пресепсином. ПСП отража-

ет процесс активации фагоцитоза. Уровни ПСП повышаются при бактериальной и микотической инфекции. ПСП определяют при септическом состоянии, его чувствительность при сепсисе составляет 91,4% [12]. ПСП считается маркёром сепсиса в 100% случаев, подтверждается гемокультурами, способен диагностировать сепсис до клинического проявления. Отражает прогностический исход и динамику заболевания.

Сывороточный амилоид А структурно родственен СРБ. Он ослабляет лихорадку, участвует в метаболизме липидов, нарушает защитное действие липопротеидов при реакции острой фазы. Референтное значение – 7 мг/л. Уровни амилоида А повышаются при воспалении инфекционного характера [13].

D-димер – маркёр, способный оценить тяжесть сепсиса и его прогноз.

Цистатин С – маркёр, отражающий тяжесть сепсиса.

Лактоферрин – ферропротеин, синтезируемый макрофагами, обладает бактериостатическим и бактериоцидным действием, фактор врождённого иммунитета [3]. Наибольшее его количество отмечено в ликворе и моче. В очаге воспаления он удерживает нейтрофилы, инициирует замену нейтрофилов на макрофаги [2].

$\alpha$ -1-кислый гликопротеин (орозомукоид) относится к «прочим» белкам. Он является ингибитором трипсина, плазмина, тромбина, гиалуронидазы, агрегации тромбоцитов, функции лимфоцитов, подавляя иммунный ответ. Референтное значение этого белка – 0,5-1,2 г/л [13]. Его активность стимулируется липополисахаридами, которые освобождаются из макрофагов и подавляют иммунореактивность. Он является сильным опсоином для бактерий и способствует их фагоцитозу, связывает эндотоксин грамотрицательных бактерий, нейтрализует и выводит их. Повышенные концентрации появляются при острой инфекции и воспалении с лихорадкой. Совместно с Нр повышенные уровни указывают на реакцию острой фазы при умеренном гемолизе [14]. Пониженные концентрации имеют место при повреждении печени, тяжёлых гастроэнтеропатиях.

$\alpha$ -2-макроглобулин ингибирует большое число протеаз, способен освобождать кровь от интерлейкинов, ФНО, участвует в защитных механизмах против микробов и паразитов. Повышение концентрации  $\alpha$ -макроглобулина указывает на благоприятный исход заболевания [15].

$\alpha$ -1-антитрипсин (ингибитор протеиназ) – активный показатель острой фазы воспаления при инфекционных заболеваниях, ингибитор тромбинаплазмина, трипсина, тормозит эластазу нейтрофилов. Референтное значение – 0,9-2,0 г/л. Его количество увеличивается при острой инфекции, воспалении, распаде клеток. Снижается его концентрация при тяжёлых заболеваниях и переходе в хроническую форму, например, при обструктивной болезни лёгких. Сниженные концентрации этого маркёра оценивают как фактор эндотоксиновой лихорадки в случае снижения детоксикационной функции печени и нарушения терморегуляции организма на эндотоксин [16].

Компоненты комплемента  $C_1, C_3, C_4, C_9$ .

*Фибриноген* – противовоспалительный показатель с ведущей функцией в свертывании крови, активно препятствует развитию отёка.

Гаптоглобин используют для оценки гемолиза, так как он связывается со свободным гемоглобином при гемолизе эритроцитов. Он участвует в удалении некоторых бактерий [14]. Референтные значения показателя за-



висят от возраста: в возрасте от 16 до 60 лет – 1,5-2,0 г/л, старше 60 лет – 3,5-17,5 г/л. Повышенные уровни наблюдаются при воспалении, коллагенозах, аутоиммунных заболеваниях. Сниженные показатели могут свидетельствовать об усилении метаболизма при внутрисосудистом гемолизе [13].

Церулоплазмин осуществляет транспорт меди к ферментам в крови, являясь окислителем, инактивирует свободные кислородные радикалы при воспалении и некоторые протеазы гранулоцитов, способные повреждать ткани. Референсное значение – 0,2-0,6 г/л [11]. Повышенные уровни расцениваются как реакции острой фазы. Сниженные уровни церулоплазмينا при септическом шоке являются плохим прогнозом для больного.

Церулолексин. Эластаза лейкоцитов способствует выходу белков острой фазы воспаления в кровь и является ранним маркером тяжести воспаления [17].

Фибриноектин – криоглобулин, усиливающий фагоцитоз. Его активность при сепсисе изучается.

Ферритин – основной белок хранения железа для синтеза гемоглобина [3]. Референсное значение: мужчины – 30-300 мкг/л, женщины до 50 лет – 10-160 мкг/л, женщины старше 50 лет – 30-300 мкг/л. Повышение ферритина в сыворотке происходит как реакция острой фазы при воспалении.

Альбумин («негативный белок»), его главная функция – поддержание осмотического давления, транспорт гормонов, жирных кислот, билирубина, желчных кислот, витаминов. При воспалении инфекционной этиологии его концентрация понижается. Его референсное значение в сыворотке – 35-52 мг/л [13].

Трансферрин можно отнести в группу «негативных» белков, так как его пониженные концентрации являются маркером острой фазы воспаления и анемии при хронических инфекциях [3]. Референсные значения – 2,0-3,20 г/л. Основная его функция – связывание и транспорт железа в тканях. Повышенные показатели характерны для состояния дефицита железа [13].

К маркерам острой фазы воспаления относятся клинический симптом в виде повышенной температуры тела и показатели крови: СОЭ, общее количество лейкоцитов, нейтрофилов, белковые фракции ( $\alpha$ -,  $\beta_2$ -,  $\gamma$ -глобулины), IgM.

Общее количество лейкоцитов, нейтрофилов повышается при воспалении и более значительно при выделении гемокультуры.

IgM – маркер воспаления. При остром, подостром, постинфарктном состоянии повышаются уровни IgM, СРБ,  $\gamma$ -глобулина, общего количества белка. На ранней стадии острой ишемии миокарда пациенты имеют повышенную иммунную реакцию. Установлена корреляция между иммуноглобулинами и маркерами воспаления [18].

*Клиническое значение маркеров при заболеваниях.* С-реактивный белок является основным биомаркером воспаления, поскольку при воспалении его концентрация резко повышается. Уровни показателей этого маркера в плазме крови увеличиваются в первые 6-10 ч воспаления более, чем в 100 раз. В норме его концентрация незначительная, при воспалении повышенные показатели сохраняются в течение нескольких дней, помогая диагностике. Отмечены низкие концентрации СРБ при бактериальной инфекции [19]. СРБ проявляет повышенную активность при грамположительной бактериемии, так и при грамотрицательной, но специфичность его низка [20].

Показана связь повышенных уровней СРБ и фибриногена с клиническими симптомами при остром коронарном синдроме, отмечены их диагностические свойства. Уровни СРБ повышаются на ранней стадии острого коронарного синдрома, концентрация фибриногена увеличивается через неделю после СРБ [18]. Выявлены повышенные концентрации СРБ и НП у больных при повреждении миокарда, атеросклерозе, ишемической болезнью сердца [21]. НП и СРБ могут служить маркерами сердечно-сосудистых заболеваний.

Отмечена корреляция повышенных уровней маркеров с длительностью лихорадочного периода у больного. Сывороточные уровни НП отражают прогрессирование тяжести респираторного заболевания и продолжительность лихорадки, а уровни СРБ не зависят от длительности и тяжести лихорадки [22].

Показана диагностическая важность ПКТ при системных микозах [23]. Во многих исследованиях отмечена роль ПКТ как дополнительного критерия тяжести воспалительного процесса.

Некоторые маркеры активны при тяжёлой пневмонии и инфекциях мочевыводящих путей у взрослых [24]. Отмечена клиническая значимость ПКТ и НП при тяжёлом течении пневмококковой пневмонии с неблагоприятным прогнозом. При туберкулёзе лёгких наблюдался высокий уровень НП и низкий ПКТ. Концентрации этих маркеров значительно выше при бактериемии [25]. Диагностическая роль ПКТ показана при бактериальных инфекциях: сепсисе, инфекции дыхательных путей, менингите, инфекционном эндокардите. Отмечается корреляция между уровнями ПКТ и клиническими состояниями: «сепсис», «начинающийся сепсис», «сепсис исключается», отмечено диагностическое и прогностическое преимущество ПКТ над СРБ, СОЭ, уровнем лейкоцитов крови [4]. Отмечена роль ПКТ при лихорадке неясного генеза и отрицательной гемокультуре [7].

При инфекционном эндокардите кроме показателей инфекции (количество лейкоцитов, тромбоцитопения) анализируют маркеры-индикаторы воспаления, определяющие тяжесть заболевания и прогноз: ФНО- $\alpha$ , СРБ, фибриноген,  $\alpha$ -2-макроглобулин,  $\alpha$ -1-антитрипсин, ПКТ, NT-pro-BNP (показатель недостаточности кровообращения). Отмечена роль ПКТ при подозрении на эндокардит [7].

У пациентов с циррозом печени и наличием инфекционных осложнений определяют маркеры воспаления: эндотоксин, лейкоциты, нейтрофилы, D-димеры, СРБ, протеин С, фибриноген. Все анализируемые маркеры являются вспомогательными при диагностике инфекции у больных с циррозом печени и отражают её функциональное состояние. Присутствие эндотоксина в крови не позволяет отличить наличие бактериальной инфекции от эндотоксемии и идентифицировать вид бактерий [26].

Опубликована экспериментальная работа по оценке динамики белковых фракций плазмы крови, как индикатора реакции организма на остеосинтез, с использованием имплантатов из медицинской стали с покрытием смесью нитридов титана и гафния [27]. Эксперимент проведён на кроликах. После перенесённой травмы и развития воспаления наблюдалась диспротеинемия на фоне неизменённого уровня общего белка. Через 5 дней наблюдалось снижение уровня альбуминов и повышение концентрации  $\alpha$ - и  $\beta_2$ -глобулинов. К 180 суткам повысилась концентрация  $\beta_2$ - и  $\gamma$ -глобулинов. Полученные результаты соответствовали в начале воспаления сдвигам

раннего иммунного ответа, которые включали синтез «положительных» реактантов и снижение образования «отрицательных». Поздний ответ реактантов соответствовал специфическому иммунному ответу. Воспаление, травма, оперативное вмешательство, стресс сопровождаются повышенным уровнем «положительных» белков воспаления (глобулины) и сниженным уровнем «отрицательных» белков острой фазы (альбумины) [28]. Белки острой фазы реагируют на воспаление, вызванное остеосинтезом трансплантата, более поздний ответ расценивается как специфический, поскольку в состав  $\beta_2$ -глобулинов входят IgA, IgM, IgG [29]. Авторы оценили изменения в соотношении белковых фракций крови как неспецифические индикаторы воспаления.

*Дифференциальная диагностика бактериальной и вирусной инфекции.* При лихорадочном состоянии больного клиницист дифференцирует повышенную температуру тела на инфекционную или неинфекционную, так как это связано с назначением антимикробной терапии. Клиницисты широко используют для подтверждения бактериальной инфекции лабораторные маркёры: количество лейкоцитов, «сдвиг лейкоцитарной формулы влево», СОЭ, бактериологическое исследование соответствующего биоматериала (кровь, моча, кал, мокрота и т. п.).

Отмечена различная активность ПКТ при воспалении бактериальной или вирусной этиологии. У детей с тяжёлыми бактериальными инфекциями уровень ПКТ может быть до 53 нг/мл, при вирусной инфекции – 1,5 нг/мл.

Для дифференциальной диагностики воспаления бактериальной или вирусной этиологии оценивают показателя СРБ и НП. При остром респираторном заболевании бактериальной природы уровень СРБ имеет более высокие показатели (12,5 мг/нмоль) по сравнению с вирусной инфекцией (1,2 мг/нмоль) и значительно отличается от уровня НП. [30]. Уровень СРБ при вирусной инфекции выше уровня ПКТ, так как при вирусной инфекции дополнительно растёт уровень СРБ, а ПКТ – не изменяется. Даже в случае вирусных менингитов у взрослых и детей в плазме содержится менее 1 нг/мл ПКТ [31].

Невысокий уровень СРБ при вирусных заболеваниях и высокие значения показателя при воспалении бактериальной этиологии дифференцирует заболевание по данному маркёру. При бактериальной инфекции концентрации СРБ могут достигать 200-300 мг/мл [2] и не более 20 мг/л при вирусной инфекции [19].

*Диагностика инфекционных и неинфекционных заболеваний.* СРБ является маркёром воспаления инфекционной этиологии, но и при соматическом заболевании его показатели увеличиваются, например, при аутоиммунных, ревматических заболеваниях, злокачественных опухолях, при отторжении трансплантата, при осложнениях хирургических операций на кишечнике, ожирении, атеросклерозе [32–34].

При бактериальной инфекции синдром системного воспалительного ответа (ССВО) является самым чувствительным индикатором инфекции (84,8%), но имеет ложноположительный результат в 37,9%. У больных с ССВО высокая температура, повышенное количество лейкоцитов, СРБ являются специфическими показателями (89,7; 84,5; 94,8% соответственно), но с низкой чувствительностью (48,1; 43,0; 67,1%, соответственно). Для больных в отделении реанимации и интенсивной тера-

пии (ОРИТ) показатели СРБ являются лучшими индикаторами бактериальной инфекции, чем высокая температура тела и количество лейкоцитов [35].

Маркёрам сложно различать воспаление инфекционной или неинфекционной природы в виду схожести клинических симптомов. Необходим комплексный подход, включающий данные по биомаркёрам, клинические и лабораторные данные для дифференциальной диагностики.

*Маркеры для диагностики инфекции кровотока.* Для диагностики бактериемии оценивали концентрации ПКТ и СРБ у 286 онкологических больных с фебрильной нейтропенией. Бактериемия диагностирована в 13,3% случаев. В группе больных с бактериемией средняя концентрация ПКТ и СРБ выше (2,8 нг/мл и 15,9 нг/мл, соответственно), чем в группе без бактериемии. ПКТ, как наиболее ранний диагностический маркёр для определения бактериемии, оказался более полезным, чем СРБ [36].

СРБ проявляет повышенную активность при грамположительных и грамотрицательных бактериемиях, но специфичность его низка [20].

У больных инфекционным эндокардитом отмечено высокое содержание ФНО- $\alpha$  при стафилококковой инфекции, низкое – при наличии в гемокультуре энтерококков и коринебактерий. Высокое содержание СРБ наблюдается при выделении из крови стафилококков и клебсиел. Высокая активность ПКТ отмечена при наличии в крови стафилококков и коринебактерий, низкая – энтерококков [7].

Получение гемокультур важно для диагностики эндovasкулярных инфекций. При отрицательных посевах крови сывороточный СРБ, как хорошо зарекомендовавший себя маркёр воспаления, можно использовать в качестве индикатора инфекции. Замечено отсутствие существенных различий между уровнями СРБ у пациентов с изолированной гемокультурой, содержащей облигатные патогены, и у пациентов с контаминированной пробой крови [37]. При ретроспективном анализе взрослых пациентов с синдромом сепсиса без шока не отмечено различий в уровне СРБ у пациентов с лабораторно подтвержденной бактериемией и у пациентов без бактериемии [38]. У онкологических больных установлено значительное различие показателей СРБ у пациентов с бактериемией и без неё. Непостоянный уровень СРБ в пределах <100 мг/л включён в классификационный алгоритм для определения низкого риска бактериемии [39]. Отсутствуют исследования, которые бы показали уровни СРБ как предвестника бактериемии у госпитальных терапевтических больных [40]. Проанализированы уровни СРБ при грамотрицательной и грамположительной бактериемии. При анализе показателей при грамотрицательной бактериемии получены повышенные уровни СРБ, количества лейкоцитов и неизменённые показатели СРБ и лейкоцитов у больных при грамположительной бактериемии. На основании этих двух маркёров антимикробная терапия не назначалась [41].

Показаны результаты диагностики и возможной корреляционной связи между уровнями СРБ, микроскопией мазков из лейкоцитарного слоя крови, окрашенных по Граму, акридиновым оранжевым и выделением гемокультуры при неонатальной септицемии у новорожденных с малым весом при рождении. Определение сывороточного СРБ и микроскопия мазков лейкоцитарного слоя являются простыми методами диагностики септицемии

у детей, поскольку на основании результатов возможно назначение эмпирической антимикробной терапии в течение одного часа без ожидания семи дней получения гемокультуры. Эти методы просты и воспроизводимы в удалённых детских центрах здоровья [42].

У лихорадящих больных проведено сравнительное исследование. Определены уровни СРБ и ПКТ у пациентов с бактериемией, без бактериемии, при контаминации образца крови с целью дифференциации этих состояний по маркерам. Учитывалось, что индукторами появления ПКТ являются провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-2), эндо- и экзотоксины бактерий [9]. СРБ рассматривался как специфический маркер воспаления и тяжёлых бактериальных инфекций (сепсис, бактериемия) [43]. Пациенты разделены на группы в соответствии с получением гемокультуры: I группа – бактериемия «+», поскольку выделена гемокультура, II группа – бактериемия «-», поскольку гемокультура не выделена, III группа – контаминированная гемокультура. I группу разделена на три подгруппы в зависимости от выделенных возбудителей: грамположительные бактерии, грамотрицательные бактерии, грибы. Уровни маркеров показали различие между грамотрицательной и грамположительной бактериемией, статистически различия не значимы. Уровни маркеров I группы с бактериемией статистически отличались от II и III групп. Оба маркера могут быть использованы, но ПКТ – является более эффективным, чем СРБ для дифференциации бактериемии от состояния без бактериемии или контаминации образца крови, так как чувствительность и специфичность ПКТ (68,2% и 66,4%, соответственно) и СРБ (93,2% и 95,5, соответственно) находятся на высоком уровне. ПКТ способен дифференцировать бактериемию от состояния, при котором она отсутствует, или от ложноположительной гемокультуры при контаминации крови. На основании этого можно решать вопрос о назначении антимикробной терапии [44].

Имеются разноречивые данные по ПКТ при грамотрицательных и грамположительных бактериемиях. Собылось о наличии более высоких уровней ПКТ при грамотрицательной бактериемии [45]. Другие исследования показали одинаковые уровни данного маркера при грамотрицательной и грамположительной бактериемии [44; 46]. Для назначения антимикробной терапии определение ПКТ нецелесообразно. ПКТ более информативен, чем СРБ для дифференциации бактериемии от состояния без бактериемии [44]. При коагулазоотрицательной стафилококковой бактериемии уровень ПКТ не увеличивается. Этими же авторами определены высокие уровни ПКТ в группе больных без бактериемии, что свидетельствует о том, что другие факторы активизируют этот маркер. Авторы пришли к заключению, что параметры ПКТ более полезны, чем СРБ для предположения о наличии бактериемии, но для дифференциации бактериемии на грамположительную и грамотрицательную не подходят оба маркера.

Низкие уровни ПКТ отмечены при транзиторной бактериемии. Высокие уровни при подтверждённой бактериемии предсказывают тяжёлое течение болезни и неблагоприятный прогноз.

При септицемии уровень ПКТ выше 2 нг/мл. При лечении антибиотиками и при транзиторной бактериемии уровни его не повышаются. При подтверждённой ИК высокие уровни ПКТ предсказывают утяжеление состояния больного. Концентрация ПКТ в 1,6 нг/мл считается

пороговой для дифференциации бактериальных лихорадок от прочих. Снижение уровня ПКТ во время лечения антимикробными препаратами является благоприятным прогностическим признаком. При очаговом воспалении уровень ПКТ ниже, чем при генерализованном, составляя в среднем 0,5-2 нг/мл [31].

Сравнена активность различных маркеров воспаления при сепсисе у детей по показателям: выделение гемокультуры, количество гемоглобина, число лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, СОЭ, СРБ, фибриноген, IgM. К информативным маркерам воспаления отнесены СОЭ и СРБ, которые имели высокую чувствительность (94% и 84%, соответственно). Уровень фибриногена повышен у больных и в контрольной группе, повышенный уровень IgM определён только в 11% случаев [47].

В педиатрии встречаются ситуации, когда времени на выделение гемокультуры нет, требуется срочно дифференцировать бактериемию от контаминации пробы крови. Сравнены уровни СРБ с общим количеством лейкоцитов, нейтрофилов для дифференциации положительных, отрицательных и контаминированных гемокультур у детей с разной инфекционной патологией (пневмония, гастроэнтерит, инфекция мочевого тракта, острый отит). Уровень СРБ выше в группе положительных гемокультур (101 мг/л) по сравнению с группами контаминированных (30,9 мг/л) и отрицательных гемокультур (34,3 мг/л) [27]. В группе больных с выделенными гемокультурами наибольшие концентрации СРБ наблюдались у больных пневмонией и гастроэнтеритом. СРБ в роли маркера способен отличить истинную гемокультуру от контаминации крови.

*Заключение.* Острофазовые реактанты – комплексная многофункциональная группа, включающая компоненты комплемента, белки коагуляции, ингибиторы протеаз, связывающие белки, СРБ и др., увеличивающих в ответ на повреждение тканей свою концентрацию в сыворотке крови [48]. При инфекционном заболевании в организме повышается активность СРБ и ПКТ и отражаются признаки инфекционного процесса: лихорадка, лейкоцитоз, нейтрофилёз, повышение СОЭ, тромбоцитоз. Острое воспаление характеризуется повышенным уровнем  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинов, одномоментным увеличением СОЭ с фибриногеном; хроническое – увеличением концентрации  $\gamma$ -глобулинов и снижением альбуминов. На практике часто используемым маркером воспаления является СРБ в силу высокой скорости активации (6-8 ч) и возвращением к нормальным показателям на 4-6 день заболевания. Постоянно повышенные уровни СРБ свидетельствуют о патологическом процессе, но не являются диагностическими для любого патологического состояния, поскольку все заболевания сопровождаются повышением уровня показателей СРБ. Определение СРБ не подходит для дифференциации инфекционного процесса и воспалительного ответа, тест на ПКТ чувствителен и высоко специфичен в диапазоне низких значений (от 1 до 5 нг/мл) при очаговом воспалении без бактериемии [31]. В Европе для оценки тяжести инфекционного процесса чаще применяется исследование ПКТ у взрослых пациентов и реже определение СОЭ. Антимикробная терапия не может назначаться на основании полученных показателей уровней маркеров острой фазы воспаления. Гемокультура подтверждает ИК. СРБ быстро реагирует на воспаление, его концентрация возрастает в считанные часы, но в 8,5-54% случаев его показатели остаются на нормальных значениях при выделении возбудителей



из крови [49, 50]. Определение СРБ могут быть полезны для дифференциации истинной инфекции от контаминации, но не для прогнозирования инфекции в преclinical фазе заболевания [49]. Особенностью белков острой фазы воспаления является неспецифичность, которая ограничивает диагностическую значимость [2]. У большинства белков концентрация в крови высоко коррелирует с активностью заболевания, поэтому их определение важно для мониторинга течения заболевания и контроля эффективности лечения. Изменения уровня концентрации белков острой фазы воспаления в случае бактериальной инфекции не являются специфичными, но показывают активность и прогноз заболевания. Комплексная диагностика воспаления включает анализ показателей маркеров, клинические данные, микробиологическое исследование крови. Определение концентрации маркеров служит дополнительным критерием для оценки степени тяжести заболевания, его прогноза, мониторинга эффективности лечения, но не специфической диагностики этиологии заболевания.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 5, 6, 8 – 11, 17 – 25, 28 – 30, 32, 34–50 см. REFERENCES)

1. Воробьев А. А., Миронов А. Ю., Несвижский Ю. В., Нечаев Д. Н. Учение об инфекции. Москва: ООО «Издательский дом «Русский врач»; 2000.
2. Горин В.С., Кондранина Т.Г., Потехина Н.Г. Прогностическая значимость белков острой фазы воспаления в неопложной гинекологии. *Сибирский медицинский журнал*. 2012; 5: 18-23.
3. Леонов В. В., Миронов А. Ю. Железо и микроорганизмы. Ханты-Мансийск: ООО «Печатный мир г. Ханты-Мансийск»; 2016.
4. Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии. *Consilium Medicum*. 2014; 11: 36-41.
5. Семенов Н. А. Клинико-иммунологические критерии активности воспаления при инфекционном эндокардите. Дисс.... канд. мед. наук. Москва; 2009.
6. Вельков В.В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресеппин. Москва: ЗАО «Диакон»; 2015.
7. Слободчикова С.В. Влияние антител и цитокинов на эффективность фагоцитоза *Staphylococcus aureus*. Дисс.... канд. мед. наук. Москва; 2014.
8. Бейсембаева Р.У. Гаптоглобин и его клиническое значение. *Клиническая медицина*. 1986; 1: 13-5.
9. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М. Универсальный модулятор цитокинов а2-макроглобулин. *Иммунология*. 2004; 25 (5): 302-4.
10. Висмонт Ф.И., Шуст О.Г., Шуст Л.Г. Роль альфа1-антитрипсина крови в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при эндотоксической лихорадке. *Белорусский медицинский журнал*. 2004; 2: 31-3.
11. Щербакова И.В., Ключник Т.П., Ермакова С.А., Скворцова В.И. Лейкоцитарная эластаза и антитела при ишемическом инсульте. *Российский биомедицинский журнал*. 2001; 2: 223-97.
12. Сторожаков Г.И., Мерзликина Н.Н., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Теребилина Н.Н., Панченко Л.Ф. и др. Маркеры воспаления у пациентов, страдающих циррозом печени, с наличием инфекционных осложнений. *Архив внутренней медицины*. 2013, 1 (9): 69-73.
13. Ахтямов И.Ф., Шакирова Ф.В., Зубаирова Л.Д., Гатина Э.Б., Алиев Э.И. Динамика сывороточных реактантов острой фазы воспаления при интрамедуллярном остеосинтезе в эксперименте. *Казанский медицинский журнал*. 2014; 95 (3): 395-8.
14. Доменик Гендрель Д.М., Клаудио Бошон Ф.Д. Прокальцитонин

как маркер бактериальных инфекций. Обзорная статья. *Педиатрический журнал инфекционных болезней*. 2000; 19: 579-88.

33. Королева О.С., Затеишиков Д.А. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления. *Фарматека*. 2007; 8: 30-6.

REFERENCES

1. Vorob'ev A.A., Mironov A.Yu., Nesvizhskij Yu.V., Nechaev D.N. The doctrine of infection. Vorob'ev A.A., ed. Moscow: Russkiy vrach; 2000. (in Russian)
2. Gorin V.S., Kondranina T.G., Potehina N.G. Prognostic value of inflammation acute phase proteins in urgent gynaecology. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 5: 18-23. (in Russian)
3. Leonov V.V., Mironov A.Yu. Iron and microorganisms. Hanty-Mansiysk: ООО «Pechatnyi mir g. Hanty-Mansiysk»; 2016. (in Russian)
4. Zaytsev A.A., Ovchinnikov Yu.V., Kondrateva T.V. Biological markers of inflammation in case of community-acquired pneumonia. *Consilium Medicum*. 2014; 11: 6-41. (in Russian)
5. Tillet W., Francis T. Serological reaction in pneumonia with a non-protein somatic fraction of *Pneumococcus*. *J.Exp.Med.* 1930; 52: 561-71.
6. Musunuru K., Kral B.G., Blumenthal R.S., Fuster V., Campbell C.Y., Gluckman T.J. et al. The use of high sensitivity C-reactive protein in clinical practice. *Nat.Clin.Pract.Cardiovasc.Med.* 2008; 5 (10): 621-35.
7. Semenenko N.A.. Clinical and immunologic criteria of inflammation activity in case of infective endocarditis. Diss.... Moscow; 2009. (in Russian)
8. Le Moulec J., Jullienne A., Chenais J., Lasmoles F., Guliana J.M., Milhaud G. et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS*.1984; 167: 93-7.
9. Kristoffersen K.B., Sogaard O.S., Wejse C., Black F.T., Greve T., Tarp B. et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission – a randomized trial. *Clin. Microbiol.Infect.* 2009; 15: 481-7.
10. van Rossum A.M.C., Wulkan P.W., Murphy A.M.O. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Inf.Dis.* 2004; 4: 620-30.
11. Ruokonen E., Ikka L., Niskanen M., Takala J. Procalcitonin and neoptenin as indicators of infection in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2002; 46 (4): 398-404.
12. Velkov V.V. Complex laboratory diagnostics of systemic infections and sepsis: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin. Scientific survey. Moscow: ЗАО «Диакон»; 2015. (in Russian)
13. Slobodchikova S.V. The effect of antibodies and cytokines on the effectiveness of phagocytosis *Staphylococcus aureus*. Diss.... Moscow; 2014. (in Russian)
14. Zorin N.A., Zorina V.N., Zorina R.M. Universal modulator of cytokines A2-macroglobulin. *Immunologiya*. 2004; 25 (5): 302-4. (in Russian)
15. Vismont F.I., Shust O.G., Shust L.G. The role of blood alpha1-antitrypsin in the regulation of liver detoxification function and body temperature in endotoxin fever. *Belorusskiy meditsinskiy zhurnal*. 2004; 2: 31-3.
16. Shherbakova I.V., Klushkin T.P., Ermakova S.A., Skvorcova V.I. Leukocyte elastase and antibodies in ischemic stroke. *Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal*. 2001; 2: 223-97.
17. Koltowski L., Filipiak K., Rdzanek A., Stepien V., Tarchalska-Krynska B., Opolski G. IgG, IgM and inflammatory markers serum concentration in patients with acute coronary syndrome: a pilot study. *Kardiol.Pol.* 2012; 70 (10): 1023-8.
18. Korppi M., Kroger L. C-reactive protein in viral and bacterial respiratory infection. *Scand.J.Infect.Dis.* 1993; 25 (2): 207-13.
19. Prat C., Sancho J.M., Dominguez J., Xicoy B., Gimenez M., Ferra Ch. et al. Evaluation of procalcitonin, neoptenin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. *Leuk.Lymphoma*. 2008; 49 (9): 1752-61.
20. Fuchs D., Avanzas P., Arroyo-Espliguero R., Jenny M., Consuegra-Sanchez L., Kaski J. The role of neoptenin in atherogenesis and cardiovascular risk assessment. *Curr.Med.Chem.* 2009; 16 (35): 4644-53.

22. Zheng B., Cao K.Y., Chan C.P., Choi J.W.Y., Leung W., Leung M. et al. Serum neopterin for early assessment of severity of severe acute respiratory syndrome. *Clin.Immunol.* 2005; 116 (1): 18-26.
23. Christofilopoulou S., Charvalos E., Petrikkos G. Could procalcitonin be a predictive biological marker in systemic fungal infections? Study of 14 cases. *Eur.J.Intern.Med.* 2002; 13 (8): 493-5.
24. Van Nieuwkoop C., Bonten T.N., Van-t Wout J.W., Kuijper I., Groeneveld G.H., Becker M.J. et al. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observation study. *Crit.Care.* 2010; 14 (6): R206.
25. Prat C., Domingues J., Andreo F., Blanco S., Pallares A., Cuchillo F. et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. *J.Infect.* 2006; 52 (3) 169-77.
26. Storozhakov G.I., Merzlikina N.N., Ilchenko L.Yu., Fedorov I.G., Terebilina N.N., Panchenko L.F. et al. Markers of inflammation in patients with liver cirrhosis with infectious complications. *Arhiv vnutrennej mediciny.* 2013; 1 (9): 69-73. (in Russian)
27. Ahtyamov I.F., Shakirova F.V., Zubairova L.D., Gatina Je.B., Aliev Je.I. Dynamics of serum reactants of acute phase of inflammation in intramedullary osteosynthesis in the experiment. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2014; 95(3): 395-98. (in Russian)
28. Gabay C., Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *NEJM.* 1999; (340): 448-54.
29. O'Connell T.X., Horita T.J., Kastravi B. Understanding and interpreting serum electrophoresis. *Am.Fam.Physician.* 2005; 71 (1): 105-12.
30. Rainer T.H., Leung M.F., Leung W., Ip M., Lee N., Graham C.A. Diagnostic utility of CRP to neopterin ratio in patients with acute respiratory tract infections. *J.Infect.* 2009; 58 (2):123-30.
31. Domenik Gendrel D.M., Klaudio Boshon F.D. Procalcitonin as a marker of bacterial infections. Review article. *Pediatricskiy zhurnal infektsionnykh bolezney.* 2000; 19: 579-88.
32. Mesquida M., Molins B., Liorenc V.I., De La Maza M.S., Hernandez M.V., Espinosa G. et al. Proinflammatory cytokines and C-reactive protein in uveitis associated with Bence-Jones disease. *Mediators inflamm.* 2014, doi:10.1155/2014/396204. *Epub.* 2014; jun.8.
33. Koroleva O.S., Zatejshnikov D.A. Biomarkers in cardiology: registration of intravascular inflammation. *Farmateka.* 2007; 8: 30-6. (in Russian)
34. Carpenter L.L., Gawug C.E., Tyrka A.R., Price L.H. C-reactive protein, early life stress and wellbeing in healthy adults. *Act. Psychiatr.Scand.* 2012; 126 (6): 402-10.
35. Yi-Ling Chan, Hao-Chin Liao, Pei-Kuei Tsay, Chang S.S., Chen J.C., Liaw S.J. C-reactive protein as an indicator of bacterial infection of adult patients in the emergency department. *Chang Gung Med.J.* 2002; 25: 437-45.
36. Kim D.Y., Lee Y.S., Ahn S., Lim K.S. The usefulness of procalcitonin and C-reactive protein as early diagnostic markers of bacteremia in cancer patients with febrile neutropenia. *Cancer Res.Treat.* 2011; 43(3): 176-80.
37. McCabe R.E., Remington J.S. C-reactive protein in patients with bacteremia. *J.Clin.Microbiol.* 1984; 20: 317-9.
38. Byl B., Deviere J., Saint-Hubert F., Zech F., Gulbis B., Thys J.P. Evaluation of tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6 and C-reactive protein plasma levels as predictors of bacteremia in patients presenting signs of sepsis without shock. *Clin.Microbiol.Infect.* 1997; 3: 306-16.
39. Tokuda Y., Miyasato H., Stein G.H. A simple prediction algorithm for bacteremia in patients acute febrile illness. *QJM.* 2005; 98: 813-20.
40. Ehrenstein B.P., Ehrenstein V., Henke Ch., Linde H.J., Salzberger B., Scholmerich J. et al. Risk factors for negative blood cultures in adult medical inpatients – a retrospective analysis. *DMC Infect.Dis.* 2008; 8: 148-54.
41. Vandijck D.M., Hoste E.A., Blot S.I., Depuydt P.O., Peleman R.A., Decruyenaere J.M. Dynamics of C-reactive protein and white blood cell count in critically ill patients with nosocomial Gram positive vs. Gram negative bacteremia: a historical cohort study. *BMC Infect. Dis.* 2007; 7: 106-13.
42. Dhanalakshmi V., Suguna Sivakumar E. Comparative study in early neonates with septicemia by blood culture, staining techniques and C-reactive protein (CRP). *J.Clin.Diagn.Res.* 2015; 9(3): DC12-DC15.
43. Sakr Y., Sponholz C., Tuche F., Tuch F., Brunkhorst F., Reinhart K. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: Review of the literature. *Infection.* 2008; 36: 396-406.
44. Oksuz L., Somer A., Salman N., Erk O., Gurler N. Procalcitonin and C-reactive protein in differentiating to contamination from bacteremia. *Braz.J.Microbiol.* 2014; 45: 4.
45. Jeong S., Park Y., Cho Y., Kim H.S. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture. *Clin.Chim.Acta.* 2012; 413: 1731-6.
46. von Lilienfeld-Toal M., Dietrich M.P., Glasmacher A., Lehmann L., Breig P., Hahn C. et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur.J.Microbiol.Infect.Dis.* 2004; 23: 539-44.
47. Mondal S.K., Nag D.R., Banyopadhyay R., Chakraborty D., Sinha S.K. Neonatal sepsis – Role of certain immunohematologic tests in rapid diagnosis. *J.Acad.Med.Sci.* 2012; 2: 97-100.
48. Thompson D., Milford-Ward A., Whicher J.T. The value of acute phase protein measurement in clinical practice. *Ann.Clin.Biochem.* 1992; 29(Pt.2): 123-31.
49. Shaoul R., Lahad A., Tamir A., Lamir A., Srugo I. C Reactive protein (CRP) as a predictor for true bacteremia in children. *Med.Sci.Monit.* 2008; 14(5): CR255-61.
50. McCabe R.E., Remington J.S. C-reactive protein in patients with bacteremia. *J.Clin.Microbiol.* 1984; 20: 317-9.

Поступила 17.04.19

Принята к печати 20.04.19