

Диагностическое значение С-реактивного белка как маркера инфекции у больных с впервые выявленными острыми миелоидными лейкозами

Л.Н. Тарасова¹, С.Г. Владимирова¹, В.В. Черепанова²

¹ ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА РФ, ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027

² ГБУЗНО «Городская больница № 33», пр-т Ленина, д. 54, Нижний Новгород, Российская Федерация, 603122

Diagnostic Value of C-Reactive Protein as Marker of Infections in Patients with De Novo Acute Myeloid Leukemias

LN Tarasova¹, SG Vladimirova¹, VV Cherepanova²

¹ Kirov Scientific Research Institute for Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medico-Biological Agency of Russia, 72 Krasnoarmeiskaya str., Kirov, Russian Federation, 610027

² Municipal Hospital No. 33, 54 pr-t Lenina, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603122

РЕФЕРАТ

Цель. Установить диагностически значимый уровень С-реактивного белка (СРБ) как раннего маркера инфекции у больных с впервые выявленными острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ), исследовать зависимость концентрации СРБ от количества лейкоцитов и бластных клеток крови.

Методы. СРБ определяли у 39 больных с впервые выявленным ОМЛ (17 мужчин, 22 женщины) в возрасте 20–76 лет (медиана 49 лет). Варианты ОМЛ по FAB-классификации: М0 — 2 пациента, М1 — 4, М2 — 23, М4 — 8 и М5 — 2.

Результаты. Концентрация СРБ у больных без симптомов инфекции ($n = 16$) находилась в пределах 0–43 мг/л (медиана 5,5 мг/л). Коэффициенты корреляции Спирмена между уровнем СРБ и количеством лейкоцитов и бластных клеток составили 0,664 ($p = 0,006$) и 0,473 ($p = 0,062$) соответственно. Полученные данные подтверждают активацию синтеза СРБ при развитии лейкоза. У пациентов с инфекцией и/или лихорадкой ($n = 23$) уровень СРБ был значимо выше, чем у лиц без инфекции (8–383 мг/л; медиана 81 мг/л). Корреляция между концентрацией СРБ и количеством лейкоцитов и бластных клеток отсутствовала. Следовательно, синтез СРБ в период манифестации ОМЛ значительно возрастает в ответ на инфекцию. В группах пациентов без инфекции и с инфекцией 95%-е доверительные интервалы равнялись 0–40 и 12–315 мг/л соответственно. Поскольку они перекрываются только в диапазоне 12–40 мг/л, их можно трактовать как «серую зону». Концентрация СРБ, входящая в этот диапазон, дает основание предполагать у пациентов наличие инфекции. Уровень СРБ ниже 12 мг/л либо выше 40 мг/л с высокой долей вероятности свидетельствует об отсутствии либо о наличии инфекционных осложнений соответственно.

Заключение. Таким образом, СРБ является доступным и информативным маркером инфекции у больных ОМЛ в период манифестации заболевания. Контроль его уровня позволит обоснованно начать своевременную антибактериальную терапию, а по динамике этого показателя можно судить об эффективности такого лечения.

ABSTRACT

Aim. To determine diagnostically relevant C-protein levels (CRP) as an early infection marker in patients with de novo acute myeloid leukemias (AML), to evaluate the dependence of CRP concentrations on the WBC count and leukemic blast cells in the peripheral blood.

Methods. CRP was tested in 39 patients with de novo AML (17 males and 22 females) at the age of 20 to 76 years (median age is 49). AML types according to the FAB grading were as follows: M0 — 2, M1 — 4, M2 — 23, M4 — 8, and M5 — 2 patients.

Results. CRP concentrations in patients without symptoms of an infection ($n = 16$) were within the range from 0 to 43 mg/l (median 5.5 mg/l). The Spearman's rank correlation coefficients between the CRP level and WBC and blast cell counts were 0.664 ($p = 0.006$) and 0.473 ($p = 0.062$), respectively. The obtained data confirm activation of CRP synthesis in case of leukemia. In patients with an infection and/or fever ($n = 23$), CRP levels were significantly higher than those in patients without an infection: 8–383 mg/l (median 81 mg/l). No correlation between the CRP level and WBC and blast cell counts was found. Therefore, the CRP synthesis during the onset of AML is significantly increased as a response to the infection. In groups of patients with and without infections, 95% CI were equal to 0–40 mg/l and 12–315 mg/l, respectively. Since they overlap within the range from 12 to 40 mg/l, they may be considered a «grey zone». The CRP concentrations within this range suggest infection. CRP levels lower than 12 mg/l or higher than 40 mg/l with a high degree of probability confirm either absence or presence of infectious complications, respectively.

Conclusion. Therefore, CRP is an accessible and informative marker of infection in patients with AML during the onset of the disease. Monitoring of its levels permits to start a timely antimicrobial therapy; at that, the efficacy of the therapy can be assessed based on the dynamics of this parameter.

Ключевые слова: острые миелоидные лейкозы, инфекционные осложнения, белки острой фазы, С-реактивный белок, бластные клетки, лейкоциты.

Keywords: acute myeloid leukemias, infectious complications, acute-phase proteins, C-reactive protein, blast cells, white blood cells.

Получено: 20 апреля 2015 г.

Принято в печать: 22 октября 2015 г.

Received: April 20, 2015

Accepted: October 22, 2015

Для переписки: Людмила Николаевна Тарасова, д-р биол. наук, профессор, ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027; тел.: +7(8332)67-57-00; e-mail: vlsg@mail.ru

Для цитирования: Тарасова Л.Н., Владимирова С.Г., Черепанова В.В. Диагностическое значение С-реактивного белка как маркера инфекции у больных с впервые выявленными острыми миелоидными лейкозами. Клиническая онкогематология. 2015;8(4):442–446.

DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-442-446

For correspondence: Lyudmila Nikolaevna Tarasova, DSci, Professor, 72 Krasnoarmeiskaya str., Kirov, Russian Federation, 610027; Tel.: +7(8332)67-57-00; e-mail: vlsg@mail.ru

For citation: Tarasova LN, Vladimirova SG, Cherepanova VV. Diagnostic Value of C-Reactive Protein as Marker of Infections in Patients with De Novo Acute Myeloid Leukemias. Clinical oncohematology. 2015;8(4):442–446 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-442-446

ВВЕДЕНИЕ

У больных острыми лейкозами наиболее частыми осложнениями являются инфекции. Они диагностируются не только при проведении химиотерапии, но и в первый острый период заболевания, еще до лечения [1–4]. Развитие тяжелых инфекционных осложнений является следствием снижения иммунного ответа. К этому приводит иммуносупрессия, в основе которой лежит гранулоцитопения. Особенность инфекции у таких больных заключается в ее быстром прогрессировании [5]. Снижение числа гранулоцитов не позволяет развиваться классическим клиническим признакам инфекции, что затрудняет ее диагностику. Часто единственным симптомом инфекционного процесса бывает гипертермия [6–9]. Данные, полученные при физикальном и инструментальном исследованиях у больных, положительная гемокультура, как правило, имеют ретроспективный характер и позволяют получить информацию о сформированном очаге инфекции. Несвоевременное назначение антибактериальных препаратов может значительно ухудшить прогноз [5]. Следует отметить, что наряду с клиническими признаками и результатами бактериального исследования необходимо использовать результаты иммунологических и биохимических методов обследования больных.

Общеизвестно, что показателем развития инфекции является повышение белков острой фазы (БОФ). Различные уровни БОФ могут служить ранними маркерами перехода локального очага в генерализованную инфекцию [10]. К семейству БОФ относятся С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, церулоплазмин и ряд других. Классическим БОФ, достаточно широко распространенным в настоящее время в клинической практике, является СРБ. Повышение уровня СРБ оценивается как один из наиболее объективных и чувствительных критериев инфекции, воспаления и повреждения тканей [11], а также тяжести инфекции [12–14]. Использование биохимических анализаторов позволило внедрить в клиническую практику высокочувствительные количественные методы его определения. Вместе с тем публикации, в которых проводилась бы оценка информативности уровней СРБ в качестве маркера воспалительного процесса, а также изменения его уровней при генерализации инфекции у больных острыми лейкозами, малочисленны, хотя метод определения СРБ технически и экономически доступен [14–17].

СРБ синтезируется в основном гепатоцитами. Его способны продуцировать также эндотелиоциты, Т-лимфоциты, клетки-киллеры и клетки рыхлой соединительной ткани. Выработку регулируют первичные медиаторы воспаления, например интерлейкины (ИЛ-1 и ИЛ-6) [11].

Типичной реакцией тканевых макрофагов на малигнизированные клетки является их активация и секреция ИЛ-1 и фактора некроза опухолей α [18]. При острых лейкозах опухолевые клетки, циркулирующие в крови, вырабатывают большое количество цитокинов, в т. ч. провоспалительных [19], которые, в свою очередь, индуцируют синтез и секрецию БОФ. Это, естественно, может приводить к изменению выработки СРБ. Вопрос об использовании в практике клинико-диагностических лабораторий определения цитокинов как ранних маркеров воспаления в настоящее время является дискуссионным. В подавляющем числе публикаций обсуждаются результаты определения цитокинов в качестве маркеров динамики сепсиса [20–23]. В то же время как ранние критерии инфекционного процесса они не рассматриваются.

Учитывая изложенное, следует подчеркнуть важность и диагностическое значение результатов биохимических методов для подтверждения наличия инфекции в ранний срок, а также до начала химиотерапии. Раннее выявление инфекционного процесса обеспечит своевременное назначение антибактериальных средств и улучшит результаты лечения. Сроки получения результатов биохимических методов исследования значительно короче бактериологических и вполне устраивают клиницистов.

Цель настоящей публикации — установить диагностически значимый уровень СРБ как раннего маркера инфекции у больных с впервые выявленными острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ), исследовать зависимость концентрации СРБ от количества лейкоцитов и бластных клеток крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен анализ результатов определения СРБ у 39 больных с впервые выявленными ОМЛ. Пациенты были в возрасте 20–76 лет (медиана 49 лет). Мужчин было 17, женщин — 22. Варианты ОМЛ по FAB-классификации: М0 — 2 пациента, М1 — 4, М2 — 23, М4 — 8 и М5 — 2.

Все больные были разделены на три группы:

1-я — лица без лихорадки и очагов инфекции ($n = 16$);

2-я — с лихорадкой и очагами инфекции ($n = 13$);

3-я — с лихорадкой без видимых очагов инфекции ($n = 10$).

Концентрацию СРБ определяли иммунотурбидиметрическим методом с помощью биохимического анализатора Hitachi 902 (F. Hoffmann-La Roche Ltd./Roche Diagnostics GmbH, Швейцария/ФРГ), использовались тест-системы Tina-quant C-Reactive Protein (CRPL3) компании Roche (Швейцария/ФРГ).

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и BIostat 4.03. Для сравнения выборок использовали непараметрический критерий Манна—Уитни. Оценку статистической зависимости между показателями проводили путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Для установления статистически значимых диагностических пределов использовали 95%-й доверительный интервал (95% ДИ). Для этого, согласно правилам установления межквартильных интервалов и ДИ [24], вычисляли 2,5^{-й} и 97,5^{-й} процентиля.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Лейкозные бластные клетки, циркулирующие в крови, секретируют большое количество цитокинов, в т. ч. провоспалительных, которые могут индуцировать синтез и секрецию БОФ. Чтобы оценить и разделить влияние непосредственно лейкоза и присоединяющихся инфекционных осложнений на выработку СРБ, мы проанализировали зависимость его уровня от количества лейкоцитов и бластных клеток, а также наличия инфекции у больных в период манифестации ОМЛ (табл. 1).

Концентрация СРБ у больных 1-й группы находилась в пределах 0–43 мг/л (медиана 5,5 мг/л) и была статистически значимо ($p < 0,05$) выше нормальных значений (0–5 мг/л). Кроме того, у пациентов этой группы уровень СРБ значимо коррелировал с количеством лейкоцитов ($r_s = 0,664$; $p = 0,006$). Коэффициент корреляции между концентрацией СРБ и числом бластных клеток был 0,473 ($p = 0,062$). Это выше уровня значимости, установленного как 0,05, но ниже, если бы мы его приняли за 0,10. Таким образом, данный коэффициент можно интерпретировать как свидетельствующий о слабой зависимости уровня СРБ от количества лейкозных бластных клеток.

Полученные данные подтверждают активацию синтеза СРБ при развитии лейкозного процесса. При этом общее количество лейкоцитов играет более значительную роль, нежели число бластных элементов крови.

У больных 2-й группы уровень СРБ, количество лейкоцитов и бластных клеток были значимо выше, чем у таковых без инфекции ($p < 0,05$). Однако отсутствовала корреляционная зависимость между концентрацией СРБ и количеством лейкоцитов и бластных элементов крови. Это можно объяснить более «интенсивным» воздействием инфекции на синтез СРБ, нежели лейкоза.

Попытки выработать дифференциально-диагностические критерии инфекционной гипертермии у пациентов со злокачественными опухолями до сих пор остаются безуспешными [5]. Известно, что у онкологических больных существуют неинфекционные причины лихорадки. Принято считать, что повышение температуры тела при отсутствии перечисленных факторов у таких пациентов (в большинстве наблюдений) вызвано развитием инфекции и является достаточным основанием для эмпирического (до получения бактериологического подтверждения инфекции) назначения антибиотикотерапии [5, 25].

По уровню СРБ, количеству лейкоцитов и миелобластов 2-я и 3-я группы оказались сопоставимы, т. е. различий практически не было ($p > 0,05$). Корреляционной зависимости между концентрацией СРБ и количеством лейкоцитов и бластных клеток у пациентов 3-й группы также не выявлено. Поскольку неинфекционные причины гипертермии у этих лиц отсутствовали, вероятнее всего, лихорадка имела инфекционную этиологию, что позволило объединить 2-ю и 3-ю группы в одну.

Учитывая диапазон значений уровня СРБ (0–43 мг/л у больных без инфекции и 8–260 мг/л у лиц с инфекцией), мы вычислили 95% ДИ для этих групп: 1-я (без инфекции) — 0–40 мг/л; 2-я (с инфекцией) — 12–315 мг/л. Поскольку 95% ДИ перекрываются только в диапазоне 12–40 мг/л, этот диапазон можно трактовать как «серую зону». Концентрация СРБ, входящая в него, дает основание предполагать у пациентов наличие инфекции. Уровни СРБ ниже 12 мг/л либо выше 40 мг/л с высокой долей вероятности свидетельствуют об отсутствии или о наличии инфекционных осложнений соответственно.

Клиническое наблюдение № 1

Больной Ж., 57 лет, поступил в клинику Кировского НИИ гематологии и переливания крови 21.09.2010 г.

Таблица 1. Концентрация С-реактивного белка у первичных больных острыми миелоидными лейкозами до начала противоопухолевого лечения

Показатель	Группа больных			Все инфекционные осложнения ($n = 23$)
	1-я ($n = 16$)	2-я ($n = 13$)	3-я ($n = 10$)	
Медиана (диапазон) уровня СРБ, мг/л	5,5 (0,0–43,0)	81,0** (16,0–383,0)	76,5** (8,0–260,0)	81,0** (8,0–383,0)
Лейкоциты крови				
Медиана (диапазон), $\times 10^9$ /л	8,1 (1,6–69,2)	25,5* (0,9–191,8)	39,8* (1,4–83,3)	27,1* (0,9–191,8)
Корреляция с уровнем СРБ, r_s	0,664 ($p = 0,006$)	0,019 ($p > 0,05$)	0,055 ($p > 0,05$)	0,040 ($p > 0,05$)
Бластные клетки крови				
Медиана (диапазон), $\times 10^9$ /л	3,6 (0,03–62,3)	11,8* (0,04–178,4)	9,0* (0,3–53,0)	11,8* (0,03–178,4)
Корреляция с уровнем СРБ, r_s	0,473 ($p = 0,062$)	0,094 ($p > 0,05$)	0,091 ($p > 0,05$)	0,118 ($p > 0,05$)

ПРИМЕЧАНИЕ. Нормальные значения СРБ — 0–5 мг/л.

* $p < 0,05$ при сравнении с группой без инфекции.

** $p < 0,001$ при сравнении с группой без инфекции.

Диагноз: острый миелобластный лейкоз, М4-вариант по FAB-классификации. Жалобы при поступлении: слабость, недомогание, потливость, боль в горле. При объективном осмотре очагов инфекции не выявлено, температура тела нормальная. Общий клинический анализ крови: гемоглобин — 115 г/л, лейкоциты — 30×10^9 /л, тромбоциты — 88×10^9 /л, абсолютное содержание бластных клеток — $13,6 \times 10^9$ /л, гранулоцитов — $4,8 \times 10^9$ /л. 22.09.2010 г. уровень СРБ был 7 мг/л. С 25.09.2010 г. по 1.10.2010 г. проведен 1-й курс индукции ремиссии «7+3» по протоколу ОМЛ 01.10. В течение всего этого периода инфекционных осложнений не наблюдалось.

Клиническое наблюдение № 2

Больная М., 55 лет, поступила в клинику Кировского НИИ гематологии и переливания крови 08.10.2007 г. Диагноз: острый миелобластный лейкоз, М2-вариант по FAB-классификации. Жалобы при поступлении: одышка, слабость, фебрильная лихорадка. Объективно: состояние тяжелое; ЧСС — 98–114–130 уд./мин, АД — 120/80–110/65 мм рт. ст., температура тела — 38,8 °С, дыхание жесткое с единичными сухими хрипами, ЧД — до 30–36 в минуту, sO_2 — 86–88 % на воздухе и 98 % с кислородной маской, стоматит, герпетическая инфекция (*Herpes simplex labialis*). Общий клинический анализ крови: гемоглобин — 86 г/л, лейкоциты — 203×10^9 /л, тромбоциты — 15×10^9 /л, абсолютное содержание бластных клеток — 156×10^9 /л, гранулоцитов — $14,2 \times 10^9$ /л. 10.10.2007 г. уровень СРБ был 148 мг/л. На рентгенограмме: на фоне усиленного легочного рисунка в нижних отделах справа отмечена инфильтрация; корни расширены, правый инфильтрирован; синусы свободны. Заключение: правосторонняя пневмония в нижних отделах. На фоне циторедуктивной терапии было назначено антибактериальное, противогрибковое, противовирусное лечение. 12.10.2007 г. (4-й день нахождения в стационаре) концентрация СРБ составила 85 мг/л. Состояние больной оставалось тяжелым, но стабилизировалось, уменьшились явления сердечно-легочной недостаточности, лейкоцитоз снизился до $12,6 \times 10^9$ /л. Это позволило с 12.10.2007 г. по 15.10.2017 г. провести первую индукцию ремиссии «7+3» по протоколу ОМЛ 01.06. К 15.10.2007 г. уровень СРБ снизился до 13 мг/л, состояние больной оценивалось как средней степени тяжести: ЧСС — 80 уд./мин, АД — 110/70 мм рт. ст., ЧД — 22 в минуту, sO_2 — 94 % на воздухе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных с впервые выявленными ОМЛ до начала химиотерапии увеличение количества лейкоцитов и бластных клеток в крови при отсутствии симптомов инфекции способствует повышению уровня СРБ. При развитии инфекционного процесса такое влияние «маскируется» еще более значительным нарастанием концентрации СРБ, вызванным ответом организма на инфекционные агенты. Это позволяет рассматривать СРБ как маркер инфекции в период манифестации заболевания. Диагностическими критериями инфекции у больных ОМЛ в острый период заболевания, до начала химиотерапии, могут служить следующие показатели СРБ:

- < 12 мг/л — инфекции нет;
- 12–40 мг/л — «серая зона», когда наличие инфекции следует предполагать;
- > 40 мг/л — лабораторно подтвержденное наличие инфекции.

Ранняя диагностика инфекционного генеза лихорадки в острый период ОМЛ на основании результатов определения уровня СРБ позволит обоснованно назначать своевременную антибактериальную терапию, а по динамике этого показателя можно судить о ее эффективности.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Абдулкадыров К.М., Чуданова Т.В. Диагностика и лечение бактериальных и микотических инфекций у больных гемобластозами. Вестник гематологии. 2005;1(3):5–13.
[Abdulkadyrov KM, Chudanova TV. Diagnosis and treatment of bacterial and mycotic infections in patients with hemoblastoses. Vestnik gematologii. 2005;1(3):5–13. (In Russ)]
2. Галстян Г.М., Городецкий В.М., Шулуто Е.М. и др. Полиорганная патология при септическом шоке у больных с гемобластозами. Анестезиология и реаниматология. 2000;2:36–40.
[Galstyan GM, Gorodetskii VM, Shulutko EM, et al. Multiple organ impairment associated with septic shock in patients with hemoblastoses. Anesteziology i reanimatologiya. 2000;2:36–40. (In Russ)]
3. Черепанова В.В., Перевалова Н.Н., Тарасова Л.Н. и др. Нарушения гемостаза у больных острым миелобластным лейкозом в процессе полихимиотерапии. Гематология и трансфузиология. 2004;49(5):27–33.
[Cherepanova VV, Perevalova NN, Tarasova LN, et al. Impairment of hemostasis in patients with acute myeloblastic leukemia during polychemotherapy. Gematologiya i transfuziologiya. 2004;49(5):27–33. (In Russ)]
4. Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г., Исаев В.Г. и др. Итоги многоцентрового рандомизированного исследования по лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. Терапевтический архив. 2007;79(7):14–9.
[Parovichnikova EN, Savchenko VG, Isaev VG, et al. Results of multicenter, randomized study to treat acute myeloid leukemia in adults. Terapevticheskii arkhiv. 2007;79(7):14–9. (In Russ)]
5. Птушкин В.В., Багирова Н.С. Инфекционные осложнения у больных с онкогематологическими заболеваниями. В кн.: Клиническая онкогематология: руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2001. С. 507–28.
[Ptushkin VV, Bagirova NS. Infectious complications in patients with oncohematological malignancies. In: Volkova MA, ed. Klinicheskaya onkogematologiya: rukovodstvo dlya vrachei. (Clinical oncohematology: manual for physicians.) Moscow: Meditsina Publ.; 2001. p. 507–28. (In Russ)]
6. Альес В.Ф., Миронов П.И., Шадчнев А.П. Этиология, эпидемиология и классификация сепсиса у детей. Анестезиология и реаниматология. 2002;1:63–6.
[Al'es VF, Mironov PI, Shadchnev AP. Etiology, epidemiology, and classification of sepsis in children. Anesteziology i reanimatologiya. 2002;1:63–6. (In Russ)]
7. Levy MN, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003;31(4):1250–6. doi: 10.1097/01.ccm.0000050454.01978.3b.
8. Белобородова Н.В., Попов Д.А. Диагностическая ценность некоторых маркеров инфекции в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. Анестезиология и реаниматология. 2005;3:45–9.

[Beloborodova NV, Popov DA. Diagnostic value of several infection markers during early postoperation period in cardio-surgical patients. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2005;3:45–9. (In Russ)]

9. Миронов И.П., Цыденжапов Е.Ц., Михельсон В.А. Эволюция терминологии сепсиса у детей в последнее десятилетие. *Анестезиология и реаниматология*. 2006;1:69–73. (In Russ)

[Mironov IP, Tsydenzhapov ETs, Mikhel'son VA. Evolution of sepsis terminology in children over last decade. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2006;1:69–73. (In Russ)]

10. Abraham E, Matthay MF, Dinarello CA. Consensus Conference Definitions For Sepsis, Septic Shock, Acute Lung Injury And Acute Respiratory Distress Syndrome: Time For A Reevaluation. *Crit Care Med*. 2000;28(1):232–5. doi: 10.1097/00003246-200001000-00039.

11. Титов В.Н., Близнаков О.П. С-реактивный белок: физико-химические свойства, методы определения и диагностическое значение. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004;4:3–9.

[Titov VN, Bliznyukov OP. C-reactive protein: physico-chemical properties, test methods and diagnostic value. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2004;4:3–9. (In Russ)]

12. Шепеленко А.Ф., Хацкевич В.Л., Лищенко О.А. и др. Роль гуморальных маркеров активности воспаления в оценке адекватности стартовой антибактериальной химиотерапии внебольничной пневмонии. *Военно-медицинский журнал*. 2005;1:25–30.

[Shepelenko AF, Khatskevich VL, Lishchenyuk OA, et al. Role of humoral markers of activity of inflammation in assessment of starting antibacterial chemotherapy of community-acquired pneumonia. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2005;1:25–30. (In Russ)]

13. Lopez JV, Rojo JM, Rodriguez OM, et al. Fever In Emergency Department: Screening For Severe Disease. *Rev Clin Esp*. 2008;208(3):130–4. doi: 10.1157/13115820.

14. Тарасова Л.Н., Черепанова В.В., Мустафина Г.Н., Владимирова С.Г. С-реактивный белок как маркер инфекции у больных острым миелобластным лейкозом. *Гематология и трансфузиология*. 2009;54(5):27–31.

[Tarasova LN, Cherepanova VV, Mustafina GN, Vladimirova SG. C-reactive protein as marker of infection in patients with acute myeloblast leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2009;54(5):27–31. (In Russ)]

15. Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Bacter Dis*. 2004;39:206–17. doi: 10.1086/421997.

16. Владимирова С.Г., Тарасова Л.М., Скольская О.Ю., Черепанова В.В. С-реактивный белок как маркер тяжести инфекционного процесса у больных острым миелоидным лейкозом при нейтропении. *Терапевтический архив*. 2013;85(11):34–40.

[Vladimirova SG, Tarasova LM, Skol'skaya OYu, Cherepanova VV. C-reactive protein as marker of severity of infection in patients with acute myeloid leukemia in neutropenia. *Tерапевтический архив*. 2013;85(11):34–40. (In Russ)]

17. Владимирова С.Г., Тарасова Л.М., Докшина И.А., Черепанова В.В. Оценка чувствительности и специфичности метода определения С-реактивного белка при диагностике инфекционных осложнений у больных острым лимфобластным лейкозом, получающих химиотерапию. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014;59(11):17–21.

[Vladimirova SG, Tarasova LM, Dokshina IA, Cherepanova VV. Evaluation of sensitivity and specificity of test method for C-reactive protein in diagnosis of infectious complications in patients with acute lymphoblast leukemia on chemotherapy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014;59(11):17–21. (In Russ)]

18. Антонов В.Г., Козлов В.К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности. Цитокины и воспаление. 2004;3(1):8–19.

[Antonov VG, Kozlov VK. Pathogenesis on oncological diseases: immune and biological phenomena and mechanisms. Extracellular and cellular mechanisms of general immunosuppression and immune resistance. *Tsitokiny i vospalenie*. 2004;3(1):8–19. (In Russ)]

19. Kwaan HC. Double hazard of thrombophilia and bleeding in leukemia. *Hematol ASH Educ Book*. 2007;1:151–7. doi: 10.1182/asheducation-2007.1.151.

20. Галстян Г.М., Берковский А.Л., Зуева А.В. и др. Фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, эндотоксин и прокальцитонин при септическом шоке у больных с опухолевыми заболеваниями системы крови. *Терапевтический архив*. 2002;74(7):56–61.

[Galstyan GM, Berkovskii AL, Zueva AV, et al. Tumor necrosis factor, interleukin-6, endotoxin, and procalcitonin in septic shock in patients with hematological malignancies. *Tерапевтический архив*. 2002;74(7):56–61. (In Russ)]

21. Carrigan SD, Scott G, Tabrizian M. Toward resolving the challenges of sepsis diagnosis. *Clin Chem*. 2004;50(8):1301–14. doi: 10.1373/clinchem.2004.032144.

22. Косякова Н.И., Прохоренко С.В., Прохоренко И.Р. Дисбаланс продукции цитокинов у больных тяжелым хирургическим сепсисом. *Иммунология*. 2005;5:319–21.

[Kosyakova NI, Prokhorenko SV, Prokhorenko IR. Disbalance of cytokine production in patients with severe surgical sepsis. *Immunologiya*. 2005;5:319–21. (In Russ)]

23. Козлов В.К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса: возможности диагностики. *Цитокины и воспаление*. 2006;5(2):15–28.

[Kozlov VK. Immune system dysfunction in pathogenesis of sepsis: possibilities of diagnosis. *Tsitokiny i vospalenie*. 2006;5(2):15–28. (In Russ)]

24. ГОСТ Р 53022. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов. М., 2008.

[GOST P 53022. Clinical laboratory technologies. Requirements to quality of clinical laboratory investigations. Part 3. Guidelines for evaluation of clinical information value of lab tests. Moscow; 2008. (In Russ)]

25. Клясова Г.А. Антимикробная терапия. В кн.: Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012. С. 829–53.

[Klyasova GA. Antimicrobial therapy. In: Savchenko VG, ed. *Programmnoe lechenie zabolovaniy sistemy krovi: sbornik algoritmov diagnostiki i protokolov lecheniya zabolovaniy sistemy krovi*. (Program treatment of hematological diseases: collection of algorithms of diagnosing and treatment protocols of hematological diseases.) Moscow: Praktika Publ.; 2012. p. 829–53. (In Russ)]

