

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ

Белорусский государственный медицинский университет

Показано клиническое значение белков острой фазы при различных заболеваниях воспалительного генеза и травмах.

В ответ на любое повреждение организма при ожогах, физической травме, инфекциях, хирургических операциях и т.д. в организме развиваются защитные физиологические реакции, направленные на локализацию очага повреждения и восстановление нарушенных функций, то есть воспаление. Комплекс изменений, возникающих вслед за повреждением, в совокупности составляет понятие острой фазы воспаления, в развитии которой участвуют различные системы организма – иммунная, нервная, эндокринная, сердечно-сосудистая и др [4, 17, 19, 24].

Представление о воспалении как о системном процессе, индуцирующем ответные реакции на уровне макроорганизма, даже при наличии четко ограниченного очага во многом связано с открытием комплекса белков острой фазы (acute-phase proteins) или «адаптивных белков». Понятие «белки острой фазы» (БОФ) объединяет до 30 различных протеинов, выявляемых в плазме крови и других биологических жидкостях в острую фазу воспаления любой этиологии, обладающих различными физиологическими свойствами [5, 6, 8].

К БОФ относят С-реактивный белок (СРБ), сывороточный предшественник амилоида А (SAP), компоненты комплемента, α_1 -гликопротеин (орозомукоид), церулоплазмин, α_2 -антитрипсин, α -макроглобулины, фибриноген, протромбин, фактор VII, плазминоген, гаптоглобин, иммуноглобулины, ферритин и др. Концентрация их существенно зависит от стадии, течения заболевания и массивности повреждения, что и определяет ценность тестов для клинической лабораторной диагностики [2, 3, 6].

Практически все БОФ синтезируются в печени. Процесс их образования интенсифицируется катехоламинами, то есть стимуляцией симпатно-адреналовой системы, а также выходом из лейкоцитов в процессе фагоцитоза ряда пептидных факторов, способствующих биосинтезу в ядрах клеток молекул информационной РНК и, следовательно, белка. Кроме того, синтез БОФ активируется провоспалительными цитокинами – интерлейкином (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-11, фактором некроза опухолей (ФНО) и интерфероном- γ .

Многообразие БОФ связано с многокомпонентностью формирования воспалительного ответа, поэтому в их число входят не только протеины, относящиеся к семейству пентраксинов (СРБ, сывороточный Р-компонент амилоида – SAP), транспортные белки (пальбумин, церулоплаз-

мин, трансферрин) и ингибиторы протеаз (α_1 -антитрипсин, α -макроглобулин), но и факторы коагуляции и фибринолиза (фибриноген и др.) [5, 6].

Представители семейства пентраксинов активируют комплемент по классическому пути, а также принимают участие в опсонизации корпускулярных антигенов и бактерий. Со способностью пентраксинов взаимодействовать с антигенами ядер клеток, в том числе с хроматином, связана еще одна функция протеинов этого класса – связывание с антигенами клеток, погибших вследствие некроза или апоптоза. В результате этого предотвращается развитие аутоиммунных реакций, обусловленных накоплением данных субстанций в тканях. Общей характеристикой белков данной группы является выраженная опсонизирующая, антипротеолитическая и бактериостатическая активность, а также способность к связыванию свободных радикалов, усилению коагуляции крови и активации системы комплемента [6, 19].

Повышение уровня БОФ при воспалении является компенсаторной реакцией, связанной со свойством ингибировать освобождаемые в процессе деструкции клетки и способные вызвать вторичное повреждение ткани протеолитические ферменты (протеазы), а также подавлять аутоиммунную агрессию. По этой причине локализуясь в органах очаги острого воспаления окружены валом, состоящим из белково-углеводных комплексов, главным образом сиалогликопротеинов и содержащих все БОФ. Благодаря этому в организме ограничивается воспалительный процесс и сдерживается аутоагрессия. Тем не менее, ряд вирусных инфекций может протекать без четкого повышения уровня отдельных БОФ, например СРБ. Некоторые заболевания кишечника протекают при нормальной концентрации основной группы гликопротеинов – серогликоидов (серомукоидов) [4, 7, 17].

В клинической практике широко используется определение уровня БОФ, что обусловлено их ключевой ролью в каскаде реакций неспецифической защиты при различных заболеваниях. Особенностью большинства БОФ является неспецифичность и высокая корреляция концентрации в крови с активностью патологического процесса. Это выгодно отличает БОФ от таких показателей, как СОЭ, число лейкоцитов и сдвиг лейкоцитарной формулы. В настоящее время общепризнано – для мониторинга тече-

ния воспалительного заболевания и контроля эффективности лечения более рационально использовать тесты на БОФ.

Увеличение содержания БОФ в плазме крови отмечается спустя 5 – 6 ч после повреждения ткани. Максимальные сдвиги обнаруживаются между 12 и 48 ч развития острой воспалительной реакции. В зависимости от ее выраженности концентрация БОФ возрастает в 1,5 – 2,5 раза. Характерно, что в этот же период в клетках печени уменьшается образование других белков плазмы крови и, прежде всего – альбуминов [5, 7, 14]. Интерпретируя количественное содержание БОФ в крови, следует учитывать как функциональное состояние печени, так и фильтрационную функцию почек. При ее снижении может повышаться концентрация отдельных гликопротеинов, например орозо-мукоида, а при нарушении кровообращения и застойных явлениях в большом кругу – понижаться [7].

Реакция БОФ на воспалительный процесс в организме человека неодинакова, в связи с чем их делят на группы в зависимости от времени и степени выраженности реагирования. К I группе БОФ, концентрация которых повышается в самом начале воспалительного процесса, относят представителей семейства пентраксинов СРБ и амилоидный белок А сыворотки крови. СРБ – α_2 -глобулин, минорный белок плазмы, пептид с молекулярной массой 115 кДа, состоящий из 5 безуглеводных субъединиц, каждая с молекулярной массой 22,5 – 23 кД, размером 10 – 11 нм.

Впервые СРБ получен в 1930 г. W. Tillet и T. Francis при исследовании больных крупозной пневмонией. Характерное название этого гликопротеина определяется свойством давать преципитат с С-полисахаридом клеточной стенки пневмококков в присутствии ионов Ca^{2+} . Позже T. Abernethy и O. Avery установили, что СРБ является протеином. Пептид, практически идентичный человеческому СРБ обнаружен у морских рыб, а также у представителей одного из самых древних отрядов членистоногих – мечехвостов рода *Limulus*. Это является аргументом в пользу того, что острофазовый ответ – далеко не самая новая с точки зрения биологической эволюции реакция на воздействие стрессорных факторов [5, 9, 15].

Основным местом синтеза сывороточного СРБ как в норме, так и при патологии являются гепатоциты. Главная роль в запуске синтеза данного белка принадлежит ИЛ-1 и ИЛ-6. У здоровых взрослых концентрация СРБ в плазме крови крайне низка – меньше порога чувствительности используемых для определения лабораторных методов (0,1 – 10 мг/л). Поэтому считают, что в норме СРБ практически отсутствует, и говорят об отрицательной реакции на белок, рассматривая его как парапротеин, то есть белок, появляющийся в крови при патологии.

СРБ – уникальный маркер острофазного ответа организма на воспаление и степень его выраженности, так как является самым чувствительным (увеличение в 20 – 100 раз, в отдельных случаях в 1000 раз) и самым быстрым (в первые 6 – 8 ч) показателем повреждения. Максимальной выраженности реакция на СРБ достигает в период разгара болезни. По мере затухания воспалительного процесса или при переходе его в хроническую фазу белок исчезает из крови, вновь появляясь при обострении заболевания [6, 11, 20].

СРБ с большим постоянством определяется в острой

фазе заболеваний, сопровождающихся синдромом воспаления и некробиозом. С использованием этого теста можно судить о тяжести патологического процесса, глубине и выраженности деструкции тканей. Установлена тесная связь между увеличением уровня α_2 -глобулинов плазмы и появлением в крови СРБ. Так, при содержании α_2 -глобулинов более 11% СРБ всегда обнаруживается в крови. Если же уровень α_2 -глобулинов превышает 18% от общего количества белка, то реакция на СРБ становится резко положительной [5, 18].

Кроме того, СРБ – это компонент неспецифического иммунного ответа, который встречается на ранних стадиях после проникновения антигена в организм и действует как опсонин посредством стимуляции фагоцитоза нейтрофилов и клеток моноцитарно-макрофагальной системы. Продукты протеолиза СРБ – мономер СРБ и тафсиноподобные пептиды вызывают усиление продукции аниона O_2^- , повышение активности миелопероксидазы и адгезивных свойств, являются хематтрактантами и, кроме того, регуляторами пролиферации Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов.

Присоединенные к мембранам микроорганизмов и поврежденным клеткам комплексы СРБ с лигандами активируют каскад системы комплемента по классическому и альтернативному пути. При этом осуществляется другая важная функция СРБ – способствовать удалению эндогенных веществ, образующихся при деструкции клеток [4, 12, 22].

Таким образом, можно говорить о том, что главной функцией СРБ у млекопитающих является иммунорегуляторная, модулирующая иммунные и неспецифические реакции и обеспечивающая кооперацию между ними. В этом отношении интересно отметить схожесть в структуре и функции между СРБ и маннансвязывающим белком (МСБ). Оба обладают лектинподобными свойствами, однако в отличие от маннозоспецифичного МСБ, СРБ – глюкозаминогликанспецифичен [6, 7].

Основной функцией СРБ является модуляция воспалительного процесса. СРБ способен активировать комплемент по «классическому» пути, связываясь с C1q-субъединицей C1-фракции, привлекать в очаг воспаления моноциты и, кроме того, проявлять прокоагулянтную активность. Благодаря тропизму к компонентам клеточной стенки пневмококков СРБ обладает способностью опсонизировать патогенные микроорганизмы за счет связывания с рецепторами Fc- γ .

При инфекционных заболеваниях СРБ может присутствовать не только в плазме крови, но и цереброспинальной жидкости. Увеличение его концентрации в ликворе выявляется в 95% случаев при бактериальных менингитах, в то время как при поражении мозговых оболочек вирусной этиологии этот показатель чаще всего остается в пределах нормальных значений [19, 23].

Другой представитель семейства пентраксинов – SAP, является предшественником Р-компонента амилоидных фибрилл – постоянной составной части амилоидных депозитов при всех формах амилоидоза, в том числе и представляющих в настоящее время популяционную проблему (болезнь Альцгеймера). Биологическая роль SAP состоит в ограничении воспалительного ответа и блокаде реакций аутоиммунитета за счет ингибирования клеточной адгезии при взаимодействии со специфическими сай-

тами связывания, локализующимися на мембране полиморфно-ядерных лейкоцитов и моноцитов. Кроме того, находясь в составе базальных мембран, SAP препятствует их контакту с фибробластами, тем самым, предупреждая процесс фиброза [6].

Из БОФ особого внимания заслуживает семейство сывороточных амилоидных белков (SAA), представляющих собой аполипопротеин липопротеинов белков высокой плотности (ЛПВП). У человека существуют 4 формы SAA (SAA1 – SAA4). Как и СРБ, представители семейства белков SAA обнаруживаются у различных животных, в том числе у лососевых рыб. Синтез SAA индуцируется сочетанным действием ИЛ-1 и ИЛ-6 [6].

II группу БОФ составляют протеины, концентрация которых начинает увеличиваться через 24 ч после начала воспаления. К ней относятся α_1 -антитрипсин, α_1 -кислый гликопротеид или орозомикоид (основной представитель серомикоидов) и гаптоглобин. Концентрация этих белков увеличивается в 2 – 5 раз по сравнению с исходным уровнем, нормализация же происходит более медленно по сравнению с СРБ. Ингибиторы протеаз определяют защиту тканей от повреждающего действия лейкоцитарных ферментов. Основной мишенью α_1 -антитрипсина является эластаза нейтрофилов. Данный белок синтезируется гепатоцитами, лейкоцитами, моноцитами и макрофагами. В норме α_1 -антитрипсин обеспечивает протекцию легочной ткани от нейтрофильной эластазы. При генетически обусловленной недостаточности α_1 -антитрипсина развивается так называемая первичная эмфизема в ряде случаев приводящая к развитию хронической дыхательной недостаточности в молодом возрасте [2].

Гаптоглобин представляет α_2 -гликопротеин плазмы крови, который образует с гемоглобином комплекс практически не способный к диссоциации. Концентрация гаптоглобина увеличивается при инфекционных и онкологических заболеваниях. Его противовоспалительная активность определяется ингибирующим влиянием на метаболизм нейтрофилов и подавлением продукции антител. Кроме того, *in vitro* продемонстрирована способность гаптоглобина угнетать пролиферативный ответ моноцитов на митогены.

К БОФ III группы относятся С3 и С4 компоненты компонента и церулоплазмин, относящийся к транспортным протеинам, у которых в качестве лигандов выступают ионы металлов. Церулоплазмин является основным переносчиком меди в организме человека и в условиях острофазового ответа приобретает способность нейтрализовать перекиси в избытке образующиеся при воспалении. Данный протеин способен выступать как аналог одного из основных антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы. Кроме того, церулоплазмин катализирует реакцию трансформации вредного для организма двухвалентного железа в трехвалентное, а также связывает ионы серебра, снижая их эмбриотоксический эффект [7].

Увеличение синтеза церулоплазмينا наблюдается под действием ИЛ-6. Повышение концентрации церулоплазмينا коррелирует с увеличением уровня других острофазовых маркеров, в частности СРБ. Этот белок оказывает косвенное антимикробное действие, уменьшая концентрацию трехвалентного железа, необходимого для жизнедеятельности патогенных микроорганизмов. Концентрация БОФ III группы начинает увеличиваться через 48 ч от

начала заболевания и достигает уровня в среднем в 5 раз выше исходного. Однако в ряде случаев содержание этих белков не превышает верхней границы нормы, что затрудняет интерпретацию результатов исследования и требует оценки их концентрации в динамике.

К IV группе БОФ относят протеины, концентрация которых изменяется в минимальной степени, однако их роль в острой фазе воспаления весьма значима – это иммуноглобулины, α_2 -макроглобулин, трансферрин [6].

Одним из основных компонентов развития воспалительного ответа является тромбоз. В связи с этим к маркерам острофазового ответа относят факторы коагуляции (фибриноген) и фибринолиза (плазминоген, тканевой активатор плазминогена), а также антикоагулянты (тромбоцитарный фактор-4, протеин С, аннексыны). При острофазовом ответе уровень фибриногена крови коррелирует с концентрацией СРБ. Показана возможность взаимодействия этих веществ, однако роль образующегося при этом комплекса остается неясной [5, 6]. Следует отметить, что отдельные БОФ являются неспецифическими маркерами бактериальной инфекции и могут ответить реакцией на неинфекционную патологию, в связи с чем считается целесообразным одновременное определение нескольких белков в сыворотке крови больного. Кроме того, при клиническом использовании определения БОФ необходимо учитывать различия во времени ответа [19].

В отличие от большинства представителей семейства белков острой фазы СРБ является не только предметом экспериментальных исследований, но и получил признание в клинической практике в качестве индикатора воспалительного ответа, имеющего определенные преимущества перед таким признанным маркером процесса воспаления, как СОЭ. Повышение концентрации СРБ опережает нарастание СОЭ и увеличение числа нейтрофилов периферической крови при бактериальных инфекциях, нередко возрастая в сотни раз менее чем через 48 ч с момента начала воспалительного процесса. Синтез СРБ печенью усиливается и при оппортунистических инфекциях у пациентов со скомпрометированной иммунной системой, в том числе у ВИЧ-инфицированных. С внедрением в широкую практику методов количественного определения СРБ этот показатель стал применяться как один из наиболее достоверных маркеров активности заболевания в ревматологии. Показано, что при системных заболеваниях соединительной ткани чувствительность теста с СРБ нередко превосходит чувствительность СОЭ [18].

С учетом изложенного определение концентрации СРБ в крови получило широкое распространение в клинической лабораторной практике для диагностики и мониторинга при различных инфекциях и заболеваниях в пульмонологии, урологии, гематологии, хирургии, кардиологии, ревматологии. Данный показатель используется для оценки воспалительного процесса, выбора адекватного лечения, контроля и прогноза болезни. В последнее время появились сообщения о корреляции между уровнем СРБ и вероятностью развития острых сосудистых нарушений кровообращения, отторжением трансплантатов и др. [2, 3, 10, 13, 25].

Адекватными методами для количественного определения СРБ в сыворотке крови являются радиоиммунологические, турбидиметрические, нефелометрические, иммуноферментные, а также радиальная иммунодиффузия.

Эти методы примерно одинаковы по чувствительности, специфичности и трудоемкости исследования. Однако требуют достаточно много времени для пробоподготовки и проведения анализа, специального оборудования и квалифицированного персонала. Безусловно, представляло бы интерес использование биосенсоров, однако это, по-видимому, вопрос будущего [8, 9, 14].

У здоровых индивидуумов уровень сывороточного СРБ обычно ниже 5 – 10 мг/л. Повышенные концентрации СРБ отмечаются через 6 – 12 ч после начала воспалительной реакции и достигают максимальных значений в сроки 48 – 72 ч. СРБ имеет относительно короткий период полужизни (1 – 2 сут) и обычно возвращается к норме через 5 – 10 сут после начала воспалительного процесса. Поэтому быстрота и точность его определения имеют существенное значение для постановки диагноза. Содержание СРБ в крови при общих воспалительных заболеваниях представлены в таблице 1 [7, 8].

Таблица 1

Содержание СРБ в крови при воспалительных заболеваниях

Заболевание	Количество больных	СРБ, мг/л
Здоровые	20	0,5±0,2
<i>Бактериальные инфекции</i>		
Острый гематогенный остеомиелит	6	165,2±17,5*
Пневмония	12	130,0±22,0*
Хронический бронхит (обострение)	6	65,0±8,0*
Бронхиальная астма (обострение)	7	60,0±9,0*
Пиелонефрит	6	110,0±23,0*
Цистит	8	11,0±2,0
Тонзиллит	23	40,0±7,0
<i>Вирусные инфекции</i>		
Пневмония	5	18,0±3,0
Хронический бронхит (обострение)	8	10,0±2,0
Бронхиальная астма (обострение)	10	12,0±2,0
ОРВИ и грипп	19	17,0±5,0

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

При бактериальных инфекциях и бактериальных осложнениях вирусных инфекций наблюдается повышение уровня СРБ, как правило, до 100,0 мг/л, а при тяжелых инфекциях – выше 150 мг/л. Это, по-видимому, связано с различной реакцией сывороточного СРБ на бактериальную и вирусную инфекцию. В целом бактериальные инфекции вызывают более значительное повышение концентрации СРБ (выше 40 мг/л), чем вирусные (менее 40 мг/л). Эти данные имеют определенное дифференциально-диагностическое значение [8].

Кроме того, определение уровня СРБ позволяет оперативно решить вопрос об адекватной терапии заболевания. Например, назначение антибиотиков при бактериальной пневмонии, либо бронходилататоров или антиастматического лечения при вирусных инфекциях дыхательного тракта. При этом следует учитывать, что показатели СРБ при бактериальной инфекции увеличиваются быстрее и значительнее, чем при вирусных и остаются на повышенном уровне более 1 нед в случае если антибактериальная терапия не проводилась. При назначении лечения рекомендуется помимо прочего ориентироваться на значения СРБ и длительность его повышения при заболевании (табл. 2) [8, 15, 16].

Таблица 2

Антибиотикотерапия в зависимости от уровня СРБ и длительности заболевания

Длительность заболевания	Антибиотикотерапия	
	Не рекомендуется	Рекомендуется
< 1 сут	–	СРБ > 25 мг/л
1–7 сут	СРБ < 10 мг/л	СРБ > 50 мг/л
> 7 сут	СРБ < 10 мг/л	СРБ > 25 мг/л

Определение уровня СРБ может быть полезно для уточнения диагноза при инфекции мочеполового тракта. Показано, что клинические симптомы при инфекции мочевого тракта связанные с высокими концентрациями СРБ в крови, обычно выше 50 мг/л, свидетельствуют о пиелонефрите. В то время как нормальный или слегка повышенный уровень СРБ наблюдается при неосложненном цистите. При бактериальной ангине средней тяжести, как правило, отмечаются довольно высокие значения СРБ в крови, в среднем 40 мг/л, что позволяет следить за динамикой процесса и адекватностью назначенной терапии. При неосложненном течении ОРВИ и гриппа определение СРБ не имеет значительной диагностической ценности [8].

При остром гематогенном остеомиелите в детском возрасте наиболее выраженная реакция БОФ отмечается при септикопиемической форме заболевания по сравнению с местно-очаговой. Течение остеомиелита сопровождается значительным изменением содержания острофазных белков – СРБ, α_1 -протеазного ингибитора, α_1 -кислого гликопротеина в сыворотке крови, протекающими с определенной закономерностью, что указывает на высокую информативность исследуемых показателей в характеристике воспалительного процесса при данной патологии.

При этом наиболее высокие уровни БОФ регистрируются в острый период заболевания, когда наблюдается повышение значения СРБ в 30 – 40 раз, α_1 -протеазного ингибитора в 2,5 – 3 раза, α_1 -кислого гликопротеина в 3,5 – 4 раза. Для благоприятного исхода заболевания характерна тенденция постепенного снижения уровня БОФ в течение заболевания с нормализацией в период клинического выздоровления. При хронизации воспалительного процесса значения БОФ во все периоды заболевания значительно превышают таковые в группе выздоровления и остаются достоверно выше нормы в период клинического благополучия [7].

У новорожденных детей динамика уровня БОФ в процессе инфекционного воспаления изучена недостаточно. Несмотря на большое количество работ, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе посвященных диагностическому значению СРБ и некоторых других БОФ при ряде патологических состояний у новорожденных, остается множество нерешенных вопросов, связанных в первую очередь с оценкой чувствительности и специфичности этих показателей.

Необходимо отметить, что динамика уровня БОФ при развитии бактериальной инфекции у новорожденных имеет не только возрастные, но и индивидуальные особенности. Такие факторы как перинатальная гипоксия, родовая

травма, гормональная терапия и другие оказывают существенно влияние на динамику воспалительного процесса. Кроме того, интенсивность и длительность воспалительных реакций при бактериальных инфекциях у детей 1 мес жизни зависит от морфофункциональной зрелости организма. Все это затрудняет интерпретацию данных о концентрации БОФ белков в крови у новорожденных [13, 16, 20, 21].

Исследование острофазных белков (СРБ, α_1 -антитрипсин, гаптоглобин, α_1 -кислый гликопротеид, α_2 -макроглобулин, С3 и С4 компоненты комплемента, церулоплазмин, серомукоиды) при пневмонии и остеомиелите у доношенных и недоношенных новорожденных свидетельствует о том, что бактериальная инфекция является индуктором синтеза БОФ у детей в периоде новорожденности. Повышение уровня данных белков соответствует ранней стадии развития пневмонии и остеомиелита у доношенных детей. В то же время не установлено какой-либо закономерности между концентрацией БОФ в крови у недоношенных детей и наличием у них бактериальной инфекции дыхательной и костно-суставной системы, что обусловлено, вероятно, морфо-функциональной незрелостью [1, 2, 22].

В заключение необходимо отметить, что группа маркеров острофазового ответа – важной составляющей патогенеза многих заболеваний отличается разнообразием. Некоторые БОФ хорошо изучены и широко используются в клинической практике (например, СРБ), другие в основном остаются объектом экспериментальных исследований. По мере получения новых научных данных спектр БОФ используемых в клинической практике для диагностики и мониторинга активности патологического процесса при различных заболеваниях, несомненно, будет расширяться.

Литература

- Абаев, Ю.К., Ариччин В.Н. Лабораторная диагностика бактериальной инфекции костно-суставной системы у новорожденных // *Мед. панорама*. - 2001. - № 4. - С.15-16.
- Володин, Н.Н., Долгов В.В., Дегтярев Д.Н. и др. Белки «острой фазы» воспаления при бактериальных инфекциях у новорожденных // *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. - 2000. - № 1. - С.10 - 13.
- Ерпулева, Ю.В. Показатели белковой сыворотки крови у детей с острой и хронической хирургической патологией // *Рос. педиатрич. журн.* - 2002. - № 6. - С.33 - 35.
- Исаков, Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. - М.: Издатель Мокеев, 2001. - 369 с.
- Камышников, В.С., Колб В.Г., Зубовская Е.Т. Клинико-биохимическая оценка тяжести воспалительного процесса // *Здравоохранение Белоруссии*. - 1991. - № 6. - С.62 - 69.
- Козловская, Л., Фомин В. Белки острой фазы // *Врач*. - 2002. - № 9. - С.29 - 30.
- Коптева, Е.В., Машков А.Е., Верещагина В.М. и др. Значение белков острой фазы в оценке динамики воспалительного процесса у детей с острым гематогенным остеомиелитом // *Детская хирургия*. - 2006. - № 4. - С.33 - 36.
- Корнев, А.В., Коротаев А.Л., Калинин Н.Л. С-реактивный белок в клинике («Никокард» - новый метод для традиционного теста) // *Клиническая лабораторная диагностика*. - 1999. - № 6. - С.37 - 40.
- Кудин, А.П., Астапов А.А., Барановская Г.В. Сравнительная характеристика различных методов определения С-реактивного белка в сыворотке крови детей с генерализованными формами менингококковой инфекции // *Мед. новости*. - 2001. - № 3. - С.62 - 64.
- Хаертынов, Х.С., Анохин В.А. Белки острой фазы при респираторных вирусных инфекциях у детей раннего возраста // *Педиатрия*. - 1993. - № 4. - С.109 - 112.
- Чурляев, Ю.А., Прокопенко Ю.Д., Карташян Л.С. Значение белков острой фазы воспаления в диагностике тяжести состояния при септических и гнойных процессах // *Детская хирургия*. - 2005. - № 5. - С.35 - 37.
- Эделева, Н.В., Сергеева Т.В., Немцова Е.Р. и др. Антиоксиданты церулоплазмин и лактоферрин в профилактике и лечении послеоперационных осложнений онкологических больных // *Анестезиология и реаниматология*. - 2001. - № 5. - С.61 - 64.
- Ainbender, E., Cabatu E.E., Guzman D.M., Sweet A.Y. Serum C-reactive protein and problems of newborn infants // *J. Pediatrics*. - 1982. - Vol. 101, N 3. - P.438 - 440.
- Dahler-Eriksen, B.S., Lassen J.F., Petersen P.H. et al. Evaluation of a near-patient test for C-reactive protein used in daily routine in primary healthcare by use of different plots // *Clin. Chem.* - 1997. - Vol. 43. - P.2064 - 2075.
- Ehl, S., Gering B., Bartmann P. et al. C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection // *Pediatrics*. - 1997. - Vol. 99. - P.216 - 221.
- Franz, A.P., Steinbach G., Kron M., Pohlandt F. Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections // *Pediatrics*. - 1999. - Vol. 104, N 3. - P.447 - 453.
- Lacour, A.G., Gervais A., Zamora S.A. et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localizing signs // *Eur. J. Pediatr.* - 2001. - Vol. 160. - P.95 - 100.
- Mosca, L. C-reactive protein - to screen or not to screen? // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 347, N 20. - P.1615 - 1617.
- Philip, A.G.S. Sepsis and C-reactive protein // *Pediatrics*. - 1994. - Vol. 93. - P.693 - 694.
- Pourcyrou, M., Bada H.S., Coronas S.B. et al. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders // *Pediatrics*. - 1993 - Vol. 92, N 3. - P.431 - 435.
- Pulliam, P.N., Attia M.W., Cronan K.M. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection // *Pediatrics*. - 2001. - Vol. 108, N 6. - P.1275 - 1279.
- Roine, I., Faingezicht I., Arguedas A. et al. Serial serum C-reactive protein to monitor recovery from acute hematogenous osteomyelitis in children // *J. Pediatr. Infect. Dis.* - 1995. - Vol. 14, N 1. - P.40 - 44.
- Sormunen, P., Kallio M.J.T., Kilpi T., Peltola H. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children // *J. Pediatrics*. - 1999. - Vol. 134. - P.725 - 729.
- Unkila-Kallio, L., Kallio M.J., Petrola H. The usefulness of C-reactive protein levels in the identification of concurrent septic arthritis in children who have acute hematogenous osteomyelitis: A comparison with the usefulness of the erythrocyte sedimentation rate and the white blood cell count // *J. Bone Joint Surgery*. - 1994. - Vol. 78-A, N 8. - P.848 - 853.
- White, J., Kelly M., Dunsmuir R. C-reactive protein level after total hip and total knee replacement // *J. Bone Joint Surgery*. - 1998. - Vol. 80-B, N 5. - P.909 - 911.