

72. Farez M.F., Quintana F.J., Gandhi R., Izquierdo G., Lucas M., Weiner H.L. Toll-like receptor 2 and poly[ADP-ribose] polymerase 1 promote central nervous system neuroinflammation in progressive EAE. *Nat. Immunol.* 2009; 10: 958-64.
73. Ho P.P., Kanter J.L., Johnson A.M., Srinagesh H.K., Chang E.J., Purdy T.M. et al. Identification of naturally occurring fatty acids of the myelin sheath that resolve neuroinflammation. *Sci. Transl. Med.* 2012; 4: 137ra73.
74. Solvason N., Lou Y.P., Peters W., Evans E., Martinez J., Ramirez U. et al. Improved efficacy of a tolerizing DNA vaccine for reversal of hyperglycemia through enhancement of gene expression and localization to intracellular sites. *J. Immunol.* 2008; 181: 8298-307.
75. Quintana F.J., Carmi P., Mor F., Cohen I.R. Inhibition of adjuvant-induced arthritis by DNA vaccination with the 70-kd or the 90-kd human heat-shock protein: immune cross-regulation with 60-kd heat-shock protein. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 3712-20.
76. Robison W.H., Fontoura P., Lee B.J., de Vegvar H.E., Tom J., Pedotti R. et al. Protein microarrays guide tolerizing DNA vaccine treatment of autoimmune encephalomyelitis. *Nat. Biotechnol.* 2003; 21: 1033-9.
77. Quintana F.J., Carmi P., Cohen I.R. DNA vaccination with heat-shock protein 60 inhibits cyclophosphamide-accelerated diabetes. *J. Immunol.* 2002; 169: 6030-5.
78. Quintana F.J., Rotem A., Carmi P., Cohen I.R. Vaccination with empty plasmid DNA or CpG oligonucleotide inhibits diabetes in nonobese diabetic mice: modulation of spontaneous 60-kDa heat-shock protein autoimmunity. *J. Immunol.* 2000; 165: 6148-55.
79. Quintana F.J., Carmi P., Mor F., Cohen I.R. Inhibition of adjuvant arthritis by DNA vaccine encoding human heat-shock protein 60. *J. Immunol.* 2002; 169: 3422-8.
80. Quintana F.J., Carmi P., Mor F., Cohen I.R. DNA fragments of the human 60-kDa human heat-shock protein [HSP60] vaccinate against adjuvant arthritis: identification of regulatory HSP60 peptide. *J. Immunol.* 2003; 171: 3533-41.
81. Yeste A., Nadeau M., Burns E.J., Weiner H.L., Quintana F.J. Nanoparticle-mediated codelivery of myelin antigen and a tolerogenic small molecule suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2012; 109: 11270-5.
82. Ott H., Baron J.M., Heise R., Ocklenburg C., Stanzel S., Merk H.F. et al. Clinical usefulness of microarray-based IgE detector in children with suspected food allergy. *Allergy.* 2008; 63: 1521-8.
83. Bacarese-Hamilton T., Mezzasoma L., Ingham C., Ardizzoni A., Rossi R., Bistoni F., Crisanti A. Detection of allergen-specific IgE on microarrays by use of signal amplification techniques. *Clin. Chem.* 2002; 48: 1367-70.

Поступила 16.01.14
Received 16.01.14

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.155.392.2-036.11-085.277.3.06:616.9-022]-078.33

Владимирова С.Г.¹, Тарасова Л.Н.¹, Докшина И.А.¹, Черепанова В.В.²

ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И СПЕЦИФИЧНОСТИ МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИМИОТЕРАПИЮ

¹ФГБУН "Кировский НИИ гематологии и переливания крови" ФМБА, 610027, Киров; ²ГБУЗНО "городская больница № 33", 603122, Нижний Новгород

С-реактивный белок (С-РБ) является общепризнанным маркером воспаления и бактериальной инфекции. Однако вопрос о диагностической эффективности этого показателя у онкогематологических больных остается открытым. Уровень С-РБ может повышаться при неопластических процессах, а угнетение иммунного ответа, наблюдаемое при цитостатической терапии, напротив, может снижать синтез этого белка. Целью настоящего исследования явилось установление уровней С-РБ в качестве маркеров инфекции у взрослых больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) при проведении химиотерапии (ХТ) и оценка их диагностической эффективности. Было обследовано 34 пациента с ОЛЛ. Все больные на разных этапах лечения имели инфекционные осложнения. Уровни С-РБ в группах пациентов с локализованными инфекциями (мукозит, абсцесс, пневмония и др.) или лихорадкой неизвестного генеза не имели статистических различий, но были достоверно выше таковых у больных без инфекционных осложнений. Концентрации С-РБ у больных с синдромом системного воспалительного ответа (ССВО) и сепсисом не различались. Вместе с тем уровень С-РБ при системной инфекции (ССВО, сепсис) был значимо выше, чем при локализованной. Были установлены диагностически значимые уровни С-РБ: ниже 11 мг/л – инфекционные осложнения отсутствуют; выше 11 мг/л – наличие инфекционного процесса; выше 82 мг/л – генерализация инфекции. Данные уровни характеризуются высокой диагностической чувствительностью (ДЧ) (92 и 97% соответственно) и специфичностью (ДС) (97 и 97%), когда больные получают терапию без применения L-аспарагиназы. На этапах введения этого препарата, воздействующего на белково-синтезирующую функцию печени, чувствительность предлагаемых критериев снижается (69 и 55% соответственно), однако благодаря высокой специфичности (100 и 96%) их диагностическая эффективность остается высокой.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз; С-реактивный белок; химиотерапия; инфекционные осложнения.

Для корреспонденции:

Владимирова Софья Геннадьевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр.
Адрес: 610027, Киров, ул. Красноармейская, 72
E-mail: vlsg@mail.ru

S.G. Vladimirova, L.N. Tarasova, I.A. Dokshina, V.V. Cherepanova

THE EVALUATION OF SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF TECHNIQUE OF DETECTION OF C-REACTIVE PROTEIN UNDER DIAGNOSTIC OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUCOSIS RECEIVING CHEMOTHERAPY

The Kirov research institute of hematology and blood transfusion of the Federal medical biological agency of Russia, Kirov, Russia

The C-reactive protein is a generally recognized marker of inflammation and bacterial infection. However, issue of diagnostic effectiveness of this indicator is still open-ended in case of patients with oncologic hematological diseases. The level of C-reactive protein can increase under neoplastic processes. On the contrary, the inhibition of immune response observed under cytoplastic therapy can decrease synthesis of this protein. The study was organized to establish levels of C-reactive protein as markers of infection in adult patients with acute lymphoblastic leucosis under application of chemotherapy and to evaluate their diagnostic effectiveness. The sampling included 34 patients with acute lymphoblastic leucosis. all patients had infectious complications at various stages of treatment. The levels of C-reactive protein in groups of patients with localized infections (mucositis, abscess, pneumonia, etc.) or fever of unknown genesis had no statistical differences but were reliably higher in patients without infectious complications. The concentrations of C-reactive protein in patients with syndrome of systemic inflammatory response and sepsis had no differences. At the same time, level of C-reactive protein under systemic infection (syndrome of systemic inflammatory response, sepsis) was reliably higher than in case of localized infection. The diagnostically reliable levels of C-reactive protein were established as follows: lower than 11 mg/l - infectious complications are lacking; higher than 11 mg/l - availability of infectious process; higher than 82 mg/l - generalization of infection. The given levels are characterized by high diagnostic sensitivity (92% and 97% correspondingly) and specificity (97% and 97%) when patients receive therapy without application of L-asparaginase. At the stages of introduction of this preparation effecting protein synthesizing function of liver sensitivity of proposed criteria are decreased (69% and 55% correspondingly). However, due to high specificity (100% and 96%) their diagnostic effectiveness remains high.

Key words: C-reactive protein; C-reactive protein; chemotherapy; infectious complications

Инфекционно-септические осложнения у больных острыми лейкозами (ОЛ) являются распространенной и опасной патологией, приводящей к ранней летальности [1]. Во время лечения цитостатиками они развиваются более чем у 80% пациентов [2], а смертность от инфекций во время индукционной терапии достигает 10–18% [3]. Это обусловлено угнетением нормального кроветворения и снижением иммунитета вследствие воздействия неопластического процесса и цитостатической химиотерапии (ХТ). Особенности течения инфекции у больных ОЛ – быстрое прогрессирование и сложность клинической диагностики. Снижение количества гранулоцитов не дает возможности для развития классических клинических симптомов инфекции; нередко единственным признаком инфекционного процесса является гипертермия [4]. Кроме того, тяжелые инфекции более чем у 50% больных могут протекать при нормальной температуре тела [5]. Поскольку у больных ОЛ могут отсутствовать такие признаки инфекции, как очаги воспаления, лихорадка и положительные результаты бактериологических посевов, крайне важным представляется поиск биохимических маркеров инфекции. В настоящее время одним из них, наиболее объективным и доступным, является С-реактивный белок (С-РБ). Определяемый современными высокочувствительными количественными методами, он имеет широкий диапазон изменения концентрации, которая при развитии генерализованного воспалительного ответа может увеличиваться в сотни раз [6, 7]. Исследование С-РБ доступно для любой клинико-диагностической лаборатории, оборудованной современным биохимическим анализатором, воспроизводимо и относительно недорого [6, 8].

Ранее нами было доказано, что у больных острым миелоидным лейкозом, получающих ХТ и находящихся в состоянии нейтропении, С-РБ является достоверным маркером развития инфекции; его концентрация напрямую зависит от тяжести инфекционного процесса; были предложены диагностически значимые уровни С-РБ, свидетельствующие о наличии локализованной и генерализованной инфекции [8, 9]. Установлено также, что у пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в состоянии миелотоксического агранулоцитоза уровень С-РБ до 11 мг/л указывает на отсутствие инфекции, а уровень более 11 мг/л является критерием начального этапа ее развития [10, 11]. Однако у этих больных причиной угнетения иммунитета является не только снижение количества циркулирующих гранулоцитов, но и иммуно-

супрессия, вызванная приемом глюкокортикоидов, которые при длительном применении являются причиной выраженной супрессии Т-лимфоцитов, а также вызывают угнетение продукции антител В-лимфоцитами [5]. Также известно, что L-аспарагиназа, включаемая в протоколы лечения ОЛЛ, нарушает синтез белков [12], следовательно, может влиять на продукцию С-РБ и снижать диагностическую эффективность данного маркера.

Целью настоящего исследования явилось установление уровней С-РБ в качестве маркеров инфекции у взрослых больных ОЛЛ при проведении ХТ и оценка их диагностической эффективности.

Материалы и методы. В ходе данной работы под наблюдением находились 34 больных ОЛЛ в возрасте от 16 до 70 лет (медиана – 36 лет) – 19 мужчин и 15 женщин. В-клеточный лейкоз установлен у 30 пациентов, Т-клеточный – у 4. Пациентам с Rh-негативным ОЛЛ лечение проводили в соответствии с протоколами “ОЛЛ-2005” и “ОЛЛ-2009” (11 и 9 человек соответственно), а с Rh-позитивным – согласно протоколу “Rh+ ОЛЛ” у взрослых с использованием гливека на всех этапах терапии (6 человек); пациенты моложе 21 года получали лечение по программе “ALL-MB 2002” (3 человека) и “ALL-MB 2008” (5 человек). У всех пациентов во время проведения курсов ХТ неоднократно развивались инфекционные осложнения разной степени тяжести: язвенные стоматиты, острые респираторные заболевания (ОРЗ), энтеропатия, лихорадка без видимого очага инфекции, острая пневмония, сепсис. У большинства больных наблюдалось сочетание инфекционных очагов.

Для сопоставления полученных результатов исследования с нормой уровень С-РБ был определен в 50 образцах сыворотки крови практически здоровых людей.

Концентрацию С-РБ определяли методом иммунотурбидиметрии с использованием набора «Tina-quant C-Reactive Protein (CRPL3)» и биохимического анализатора Hitachi 902 (“Roche”). Поскольку сформированные выборки не подчинялись закону нормального распределения, данные представляли с помощью медианы и размаха минимального–максимального значений, а для статистического анализа использовали непараметрические критерии Манна–Уитни, множественные критерии Крускала–Уоллиса и Данна. С целью оценки статистической зависимости между признаками вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rS). Для установления границ нормы и достоверных

Таблица 1

Уровни С-РБ у больных ОЛЛ при проведении ХТ

Показатель	Получавшие L-аспарагиназу		Не получавшие L-аспарагиназу		Здоровые
	выборка 1 (без инфекции) (n=102)	выборка 2 (с инфекцией) (n=86)	выборка L-1 (без инфекции) (n=99)	выборка L-2 (с инфекцией) (n=61)	
С-РБ, мг/л:					
медiana	1	54*	2	26*	0
размах	0–15	0–368	0–9	0–319	1–4
95% РИ	0–12	1–312	0–8	0–228	0–2,5
Количество лейкоцитов, •10 ⁹ /л (медiana, размах)	1,8 (0,1–12,8)	0,9 (0,1–28,1)	2,6 (0,3–11,1)	1,1 (0,1–10,1)	4,4–11
Температура тела, °С (медiana, размах)	36,6 (35,9–37,0)	37,3 (36,0–40,2)	36,6 (36,6–36,6)	36,6 (35,1–40,0)	

Примечание. * – p<0,001 при сравнении с аналогичной выборкой без инфекции.

диагностических пределов использовали 95% референсный интервал (95% РИ). С этой целью согласно “Правилам установления референсных интервалов и пределов” [13] вычисляли 2,5-й и 97,5-й процентиля. Для установления уровня С-РБ в качестве диагностического критерия инфекции (выбор точки раздела) проводили анализ операционных характеристик (ROC-анализ – receiver operating characteristic). Точность критерия оценивали, вычисляя следующие параметры:

– диагностическую чувствительность (ДЧ) – долю лиц с положительным результатом теста среди лиц с изучаемым заболеванием;

– диагностическую специфичность (ДС) – долю лиц с отрицательным результатом теста среди лиц без изучаемого заболевания;

– диагностическую эффективность (ДЭ) – среднее между ДЧ и ДС [13]. Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. Учитывая, что L-аспарагиназа, применяемая в протоколах лечения ОЛЛ, может влиять на продукцию С-РБ, данные, полученные на фоне введения этого препарата, проанализировали отдельно. Все результаты у больных, получавших ХТ, были разделены на 4 выборки: 1 – без инфекционных осложнений; 2 – с инфекционными осложнениями и/или лихорадкой; L-1 – на фоне лечения L-аспарагиназой, без инфекции; L-2 – на фоне лечения L-аспарагиназой, при развитии инфекции и/или наличии лихорадки.

Уровни С-РБ у пациентов без инфекционных осложнений (группы 1 и L-1) достоверно не различались между собой (p>0,05), но значимо отличались от нормы (p<0,001) (табл. 1). В 16% наблюдений концентрация С-РБ при отсутствии инфекционных осложнений была повышена относительно нормы и достигала 15 мг/л. Это можно объяснить воспалительным ответом на основное и/или сопутствующие заболевания, а также на ХТ или трансфузии компонентов крови. При сопоставлении выборок 1 и 2, а также L-1 и L-2 различия были достоверными (p<0,001). Иными словами, развитие инфекционных осложнений у больных ОЛЛ, получающих ХТ, в том числе с применением L-аспарагиназы, сопровождалось резким повышением уровня С-РБ. На рисунке представлена диаграмма размахов выборок, наглядно показывающая, что значения концентрации С-РБ, определенной на фоне инфекции и без нее, перекрывались незначительно.

С целью установления уровня С-РБ, который может служить критерием, подтверждающим наличие инфекции у больных ОЛЛ, вычисляли 95% ДИ для выборок, отражающих его содержание у больных с инфекционными осложнениями и без таковых (см. табл. 1). Анализ операционных характеристик метода определения С-РБ у больных ОЛЛ показал, что точкой раздела результатов исследования этого белка у лиц без инфекционных осложнений и с таковыми может служить

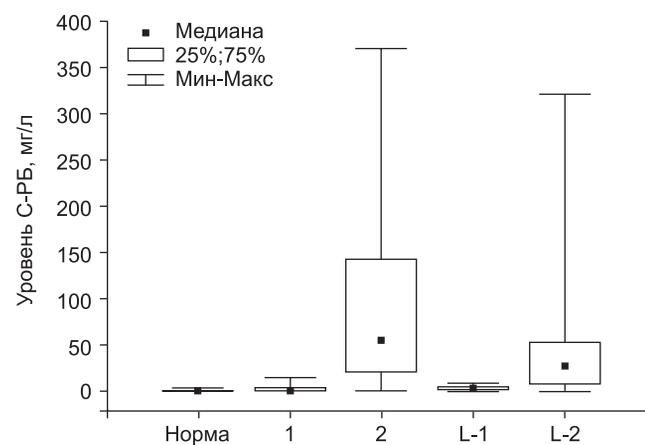
уровень С-РБ 11 мг/л. При концентрации С-РБ ниже 11 мг/л инфекция отсутствует, а при ее повышении подтверждается развитие инфекции.

В табл. 2 приведены результаты оценки точности предлагаемого диагностического критерия. У группы пациентов, не получавших L-аспарагиназу, ДЧ метода составила 92%, ДС – 97%, ДЭ – 94,5%. Во время применения L-аспарагиназы диагностическая ценность полученного критерия несколько снижалась: ДЧ – 69%, ДС – 100%, ДЭ – 84,5%.

ДЧ свидетельствует о том, что у больных ОЛЛ при развитии инфекции уровень С-РБ превышает 11 мг/л в 92% случаев, а при применении L-аспарагиназы – лишь в 69%. Последнее можно объяснить влиянием данного препарата на белково-синтезирующую функцию печени – места выработки С-РБ. ДС указывает, что при отсутствии инфекции у больных ОЛЛ, получающих ХТ, С-РБ находится на уровне ≤ 11 мг/л в 97% случаев, а на фоне применения L-аспарагиназы – в 100%. Следовательно, предлагаемый критерий имеет хорошую чувствительность и высокую специфичность.

Таким образом, у больных ОЛЛ во время ХТ уровень С-РБ ≤ 11 мг/л свидетельствует об отсутствии инфекции, а уровень > 11 мг/л является критерием начального этапа ее развития.

Клиническими критериями, позволяющими судить о развитии синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) у больных, являются следующие температура тела выше 38°C или ниже 36°C, частота сердечных сокращений (ЧСС) более 90 уд/мин, частота дыхательных движений



Уровни С-РБ у больных ОЛЛ при проведении ХТ (диаграмма размахов выборок).

1 – без инфекционных осложнений; 2 – с инфекционными осложнениями и/или лихорадкой; L-1 – на фоне лечения L-аспарагиназой, без инфекции; L-2 – на фоне лечения L-аспарагиназой, при развитии инфекции.

Таблица 2

Оценка точности диагностических критериев наличия и генерализации инфекционного процесса у больных ОЛЛ

Операционные характеристики диагностического теста, %	Уровень С-РБ, предлагаемый в качестве диагностического критерия			
	> 11 мг/л (наличие инфекции)		> 82 мг/л (генерализация инфекции)	
	без L-аспарагиназы	с L-аспарагиназой	без L-аспарагиназы	с L-аспарагиназой
ДЧ	92	69	97	55
ДС	97	100	97	96
ДЭ	94,5	84,5	97	75,5

Таблица 3

Уровни С-РБ (в мг/л) при локализованной и генерализованной инфекции у больных ОЛЛ, получающих ХТ

Показатель	Не получающие L-аспарагиназу		Получающие L-аспарагиназу	
	локализованная инфекция (n=66)	генерализованная инфекция (n=35)	локализованная инфекция (n=48)	генерализованная инфекция (n=11)
Медиана	25	160	14	90
Размах	0–118	82–368	0–92	11–319
95% РИ	1–81	88–337	1–83	16–314

(ЧДД) более 20/мин и/или насыщенность артериальной крови РаСО₂ менее 32 мм рт. ст., количество лейкоцитов периферической крови более 12•10⁹/л или менее 4•10⁹/л либо их незрелых форм – более 10%. Наличие 2 и более из перечисленных признаков позволяет диагностировать ССВО [1]. Однако у больных ОЛЛ не все из этих признаков применимы. Количество лейкоцитов снижается в результате цитостатической терапии и не может расцениваться как признак инфекции. Высокую лихорадку могут вызывать и неинфекционные факторы: синдром лизиса опухоли, введение компонентов крови и цитостатических препаратов. Кроме того, на фоне применения глюкокортикоидов даже тяжелый инфекционный процесс может протекать без повышения температуры тела.

Для установления критерия возможного перехода локализованной инфекции в генерализованную больных с инфекцией разделили на 2 соответствующие группы. Распределение проводили на основании клинической картины и степени тяжести состояния пациента. Так, к разряду локализованных инфекций мы отнесли стоматит, энтеропатию, тромбоз вен, лихорадку без очага инфекции (в том числе субфебрильную), ОРЗ, неосложненную пневмонию, а к числу генерализованных – наличие нескольких очагов инфекции в сочетании с лихорадкой более 38°С, ССВО и сепсис.

Результаты исследования С-РБ у больных ОЛЛ при локализованной и генерализованной инфекции представлены в табл. 3. В ходе анализа результатов у больных, получавших ХТ без применения L-аспарагиназы, установлено, что при локализованной инфекции концентрация С-РБ была в пределах 0–118 мг/л (медиана 25 мг/л); при генерализации инфекционного процесса размах составил 82–368 мг/л (медиана 160 мг/л). Различия между данными группами были статистически достоверны ($p < 0,001$). Учитывая, что границы 95% РИ этих выборок не перекрываются, можно сделать вывод о высокой диагностической значимости изучаемого показателя для разграничения локализованной и генерализованной инфекции у больных ОЛЛ.

С помощью ROC-анализа установлено, что уровень С-РБ 82 мг/л может служить точкой раздела перехода локализованной инфекции в генерализованную, т. е. его повышение до более 82 мг/л свидетельствует о генерализации инфекции. Этот критерий отличается высокой чувствительностью и специфичностью (см. табл. 2). Однако в периоды, когда пациентам вводили L-аспарагиназу, при развитии генера-

лизованной инфекции концентрация С-РБ находилась в пределах 11–319 мг/л при медиане 90 мг/л (см. табл. 3). Это значит, что почти половина результатов “не достигали” до установленной нами точки раздела. Оценка точности критерия показала, что ДЧ составила 55% (см. табл. 2). Иными словами, при генерализации инфекционного процесса лишь у 55% больных, получавших L-аспарагиназу, уровень С-РБ превышал 82 мг/л. Тем не менее специфичность критерия, отражающая долю пациентов с локализованной инфекцией и уровнем С-РБ ниже 82 мг/л, была высокой и достигала 96%.

Заключение. Таким образом, у больных ОЛЛ во время проведения ХТ уровень С-РБ является достоверным маркером развития инфекции; его концентрация напрямую зависит от тяжести инфекционного процесса. Диагно-

стически значимые уровни С-РБ:

- ниже 11 мг/л – инфекционные осложнения отсутствуют;
- выше 11 мг/л – наличие инфекционного процесса;
- выше 82 мг/л – генерализация инфекционного процесса (наличие ССВО).

Данные уровни характеризуются высокой диагностической точностью, когда больные получают терапию без применения L-аспарагиназы. На этапах введения этого препарата, воздействующего на белково-синтезирующую функцию печени, чувствительность предлагаемых критериев снижается, однако благодаря высокой специфичности их ДЭ остается высокой.

Руководствуясь полученными результатами, мы считаем, что мониторинг концентрации С-РБ у больных ОЛЛ должен быть обязательным. Это необходимо для оценки динамики инфекционного процесса, эффективности назначаемого лечения, оптимизации антимикробной терапии в более ранние сроки. Применение представленного метода клинико-лабораторного выявления и оценки тяжести инфекционного процесса позволит повысить эффективность сопроводительной терапии ОЛЛ, сократить время пребывания больных в стационаре и снизить стоимость лечения. В конечном счете это должно уменьшить смертность от инфекционных осложнений. Трактовка результатов исследования уровня С-РБ у пациентов, получающих L-аспарагиназу, затруднена, так как этот препарат негативно влияет на синтез белков. При этом отмечается снижение ДЧ критериев, т. е. результаты нередко оказываются ложноотрицательными. Тем не менее их ДС, отражающая процент истинно-положительных результатов, остается высокой даже во время применения L-аспарагиназы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Дмитриева Н.В., ред. *Инфекции в онкологии*. М.: Практическая медицина; 2009.
2. Клясова Г.А. Антимикробная терапия. В кн.: *Савченко В.Г., ред. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови*. М.: Практика; 2012: 829-53.
3. Черепанова В.В. *Диагностика и коррекция осложнений современной программной химиотерапии острых лейкозов*: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004.
4. Птушкин В.В., Багирова Н.С. Инфекционные осложнения у больных с онкогематологическими заболеваниями. В кн.: *Вол-*

- кова М.А., ред. *Клиническая онкогематология: Руководство для врачей*. М.: Медицина; 2001: 507-28.
5. Дагган Дж.М. Инфекционные осложнения. В кн.: *Скил Р.Т., ред. Противоопухолевая химиотерапия: руководство: пер. с англ.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 857-90.
 6. Povoia P., Salluh J.I.F. *Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review*. Annals of Intensive Care (a SpringerOpenJornal). 2012; 2: 32. Available at: <http://www.annals-of-intensive-care.com/content/2/1/32>.
 7. Povoia P., Souza-Dantas V.C., Soares M., Salluh J.F. C-reactive protein in critically ill cancer patients with sepsis: influence of neutropenia. *Crit. Care*. 2011; 15: R129. Available at: <http://ccforum.com/content/15/3/R129>.
 8. Владимирова С.Г., Тарасова Л.Н., Скольская О.Ю., Черепанова В.В. С-реактивный белок как маркер тяжести инфекционного процесса у больных острым миелоидным лейкозом при нейтропении. *Терапевтический архив*. 2013; 11: 34-40.
 9. 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.
 10. Владимирова С.Г., Тарасова Л.Н., Скольская О.Ю., Черепанова В.В., Докшина И.А. Лабораторные маркеры инфекционных осложнений у больных острым лимфобластным лейкозом в состоянии миелотоксического агранулоцитоза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 9: 101.
 11. Владимирова С.Г., Тарасова Л.Н., Скольская О.Ю., Докшина И.А., Черепанова В.В. С-реактивный белок – достоверный маркер инфекции у больных острым лимфобластным лейкозом при агранулоцитозе (оценка клинической информативности). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 9: 101-2.
 12. Денисова Е.Н. Поражения печени и острая печеночная недостаточность у больных с заболеваниями системы крови. *Гематология и трансфузиология*. 2013; 58 (2): 40-6.
 13. ГОСТ Р 53022. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. *Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов*. М.; 2008.
 3. Cherepanova V.V. *Diagnostics and correction of complications of modern program chemotherapy of acute leukemias*. Diss. Moscow; 2004. (in Russian)
 4. Ptushkin V.V., Bagirova N.S. Infectious complications in patients with oncohematological diseases In: Volkova M.A., ed. *Clinical oncohematology: manual for physicians*. Moscow: Meditsina; 2001: 507-28. (in Russian)
 5. Duggan J.M. Infectious complications. In: *Skil R.T., ed. Handbook of cancer chemotherapy*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011: 857-90. (in Russian)
 6. Povoia P., Salluh J.I.F. *Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review*. Annals of Intensive Care (a SpringerOpenJornal). 2012; 2: 32. Available at: <http://www.annals-of-intensive-care.com/content/2/1/32>.
 7. Povoia P., Souza-Dantas V.C., Soares M., Salluh J.F. C-reactive protein in critically ill cancer patients with sepsis: influence of neutropenia. *Crit. Care*. 2011; 15: R129. Available at: <http://ccforum.com/content/15/3/R129>.
 8. Vladimirova S.G., Tarasova L.N., Skol'skaya O.Yu., Cherepanova V.V. C-reactive protein as a marker of the severity of an infectious process in acute myeloid leukemia in patients with neutropenia. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 85(11): 34-40. (in Russian)
 9. Tarasova L.N., Cherepanova V.V., Mustafina G.N., Vladimirova S.G. C-reactive protein as a marker of infection in patients with acute myeloblastic leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2009; 54(5): 27-31. (in Russian)
 10. Vladimirova S.G., Tarasova L.N., Skol'skaja O.Ju., Cherepanova V.V., Dokshina I.A. Laboratory markers of infectious complications in patients with acute lymphoblastic leukemia with mielotoxic agranulocytosis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013; 9: 101. (in Russian)
 11. Vladimirova S.G., Tarasova L.N., Skol'skaya O.Yu., Dokshina I.A., Cherepanova V.V. C-reactive protein is a reliable marker of infection in acute lymphoblastic leukemia patients with agranulocytosis (assessment of clinical value). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013; 9: 101-2. (in Russian)
 12. Denisova E.N. Liver disease and acute liver failure in patients with diseases of the blood system. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2013; 58 (2): 40-6. (in Russian)
 13. GOST R 53022 (2008). Technologies clinical laboratory. Requirements to the quality of clinical laboratory studies. Part 3. *Rules of evaluation of clinical information value of the laboratory tests*. Moscow; 2008. (in Russian)

REFERENCES

Поступила 14.05.14
Received 14.05.14