

DOI: 10.17238/issn2072-3180.2020.1.70-77

УДК: 616-002.1

© Шишкин Н.В., Жуков С.В., Морозов А.М., Сергеев А.Н., Минакова Ю.Е., Протченко И.Г., Пельтихина О.В. 2020

О МАРКЕРАХ ВОСПАЛЕНИЯ, АКТУАЛЬНЫХ В УСЛОВИЯХ ХИРУРГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

Н.В. ШИШКИН¹, С.В. ЖУКОВ¹, А.М. МОРОЗОВ^{2,а}, А.Н. СЕРГЕЕВ², Ю.Е. МИНАКОВА³, И.Г. ПРОТЧЕНКО³, О.В. ПЕЛЬТИХИНА⁴

¹ Кафедра Общественного здоровья и здравоохранения с курсом истории медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Тверской государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тверь, 170100, Россия

² Кафедра Общей хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Тверской государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тверь, 170100, Россия

³ Лечебный факультет Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Тверской государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тверь, 170100, Россия

⁴ Педиатрический факультет, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Тверской государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тверь, 170100, Россия

Резюме: В настоящее время крайне важной проблемой является поиск новых маркёров для определения наличия воспалительных реакций в организме больного как для проверки эффективности консервативного лечения заболеваний, так и для определения своевременности хирургического вмешательства и оценки его последствий. Известно, что воспаление протекает с изменением метаболических и биохимических процессов, проявляющихся внешне рядом симптомов, не дающих возможности определения тяжести, времени начала заболевания, отделения хронических патологических состояний от воспаления, вызванного хирургическим вмешательством. В таком случае применяют определение маркёров воспаления, являющиеся в первую очередь белками острой фазы. Концентрация этих белков изменяется в течение развития заболевания и в зависимости от размера очага повреждения, что крайне важно для диагностики. Самыми информативными белками для анализа являются С-реактивный белок и церулоплазмин, а также комплексная диагностика с использованием определения различных белков острой фазы одновременно. Также возможно использование тестов на наличие противовоспалительных интерлейкинов, прокальцитонина, неоптерина, аутоантител (IgG) в плазме крови для определения воспалительных процессов. В большинстве больниц также используются такие анализы крови как определение скорости оседания эритроцитов и изменение количества лейкоцитов с помощью расчетов по лейкоцитарному индексу воспаления.

Ключевые слова: реакция воспаления, С-реактивный белок, циркулоплазмин, прокальцитонин, неоптерин.

ABOUT INFLAMMATION MARKERS, ACTUAL IN THE CONDITIONS OF A SURGICAL HOSPITAL

N.V. SHISHKIN¹, S.V. ZHUKOV¹, A.M. MOROZOV^{2,а}, A.N. SERGEEV², YU.E. MINAKOVA³, I.G. PROTCHEENKO³, O.V. PELTIKHINA⁴

¹ Department of Public Health and Health with a history of medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tver, 170100, Russia

² Department of General Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tver, 170100, Russia

³ Teaching faculty Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tver, 170100, Russia

⁴ Pediatric faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tver, 170100, Russia

Abstract: Currently, an extremely important problem of medicine is the search for timely surgical interventions and assessment of its consequences. It is known that inflammation proceeds with a change in metabolic and biochemical processes that occur next to the symptoms, and not in terms of determining the severity, time of occurrence of diseases, the occurrence of chronic pathological conditions caused by inflammation caused by surgical intervention. In this case, the definition of markers of inflammation is used. The concentration of these proteins leads to damage that is extremely important for diagnosis. The most informative proteins for analysis are C-reactive protein and ceruloplasmin, as well as complex diagnostics using various acute phase proteins simultaneously. It is also possible to use tests for the presence of anti-inflammatory interleukins, procalcitonin, neopterin, autoantibodies (IgG) in blood plasma to determine inflammatory processes. In addition, data from a blood test and determination of the number of leukocytes using calculations by the leukocyte index of inflammation are used.

Key words: inflammation reaction, C-reactive protein, ciruloplasmin, procalcitonin, neopterin.

^а ammorofov@gmail.com

Введение

В вопросах ранней диагностики заболевания, прогнозов течения, оценки эффективности консервативного лечения крайне важно иметь возможность проведения быстрых и простых тестов выявления начала воспалительных изменений, особенно в рамках хирургического отделения, где любая ошибка может привести к летальному исходу пациента. По этой причине в последние годы появилось множество работ, оценивающих новые и прогрессивные маркёры воспаления. В данной работе мы рассмотрим наиболее известные маркёры воспалительной реакции, от самых старых до более современных.

Цель работы определить наиболее подходящие для работы в стационаре хирургического профиля маркёры воспалительной реакции, выяснить методы их получения и использования в практической медицине.

Материал и методы исследования: в ходе настоящего исследования нами был проведен анализ зарубежной и отечественной литературы, посвященной различным маркёрам воспалительной реакции.

Первоначально стоит рассмотреть воспаление, как стадийный процесс. Он включает в себя три фазы: альтерация, эксудация и пролиферация. В первую очередь организм человека реагирует на возникновение деструктивного изменения фазой альтерации в виде острофазного ответа. Это комплекс местных и системных реакций, характеризующихся выделением цитокинов, простагландинов, гормонов, кининов, которые, в свою очередь индуцируют выделение белков острой фазы. Именно этот этап особо важен для раннего выявления воспалительных процессов в организме в послеоперационное время для оценки состояния больного или мониторинга процессов отторжения пересаженных органов. Остальные фазы характеризуются дальнейшими метаболическими изменениями, мониторинг которых помогает определить тяжесть состояния больного, определения эффективности консервативного лечения инфекционных и вирусных заболеваний, возможность появления осложнений, а также вероятность летального исхода, например при тяжелом течении сепсиса [1,2].

Самым информативным и специфическим для начала воспалительного процесса методом исследования является определение белков острой фазы. Само понятие «белки острой фазы» включает в себя до 30 белков, которые можно обнаружить в плазме крови пациента. Они выполняют совершенно разные функции: это белки свертывания крови, транспортные белки, иммуномодуляторы, но все они играют роль в организации процессов репарации в зоне повреждения [1,3].

Белки острой фазы являются неспецифическими по этиологии возникновения патологического процесса маркёрами воспаления, но их изменение концентрации в крови строго коррелирует с фазами воспалительного процесса, что позволяет отделить острый воспалительный процесс от хронического, выявить активность патологического процесса и его стадию.

В настоящее время как маркёры воспаления в диагностике могут использоваться позитивные и негативные реактанты. Так, позитивными белками острой фазы будут называться те, концентрация которых повышается на 25% и более. К ним относятся церулоплазмин, орозомукоид ($\alpha 1$ -кислый гликопротеин), С-реактивный белок (СРБ), ферритин, лактоферрин, гаптоглобин, фибриноген, $\alpha 1$ -ингибитор эстеразы, $\alpha 1$ -антитрипсин и $\alpha 2$ -макроглобулин и другие. Негативными же являются белки, концентрация которых уменьшается. Среди них трансферрин, альбумин, транстретин [2,4].

Одним из главных белков острой фазы является С-реактивный белок. Он синтезируется гепатоцитами печени а также, в небольшом количестве эндотелием сосудов. Его относительная молекулярная масса равна 115000 Дальтон. Он - положительный реактант; его концентрация в острую фазу воспаления увеличивается в 100-1000 раз всего за 2-6 часов, а период полураспада всего 8-19 часов. Это крайне быстро, по отношению к другим белкам острой фазы. В норме в плазме крови его менее 1 мг/л, но при метастазировании опухолей, вирусных инфекциях, хронических ревматических заболеваниях его концентрация увеличивается до 30 мг/л. При хирургических операциях, повреждении и некрозе ткани, бактериальной инфекции его концентрация поднимается до 200 мг/л. При сепсисе или обширных ожогах до 300 мг/л и более. Таким образом, концентрация СРБ специфична для определенных видов патологий, что удобно при определении этиологии патологического процесса. Также концентрация С-реактивного белка в крови не зависит от пола, возраста, вредных привычек, таких как курение, температуры пациента, приема лекарственных средств.

Есть несколько методов определения СРБ в плазме крови: радиальная иммунодиффузия, иммунотурбидиметрия и нефелометрия. Эти методы самые простые и дешевые, возможно их использование как в условиях стационара, так и в амбулаторных условиях. С их помощью можно проводить дифференциальную диагностику типичных хирургических заболеваний, язвенного колита, сепсиса, ревматоидного полиартрита, мониторинга тяжести данных заболеваний с целью коррекции их терапии. Есть возможность определять послеоперационные осложнения, отторжения трансплантатов, присоединения инфекций, контроля проведения противовоспалительной терапии при ревматоидных заболеваниях.

Данный маркёр нельзя использовать на других стадиях воспалительного процесса, кроме как альтерации, за счет его быстрого исчезновения из плазмы крови, поэтому его использование в диагностике хронических заболеваний возможно только в стадию обострения. В настоящее время используют метод высокочувствительной иммунотурбидиметрии с латексным усилением (hsСРБ), суть которого заключается в иммобилизации антител на частицах латекса для повышения чувствительности анализа. Он позволяет измерить следовые изменения СРБ в плазме для оценки рисков возникновения атеросклероза, острых коронарных событий, рисков ишемических

инсультов и оценки рисков патологий беременности. [1,3,5]

В последние годы возрос интерес к маркерам острой фазы - металлопротеинам, а именно к церулоплазмину. Уделяемое внимание этому белку можно объяснить возможностью использовать его в диагностических целях. Его концентрация в крови повышается при различных заболеваниях, в том числе при наличии инфекционно-воспалительных процессов в организме [2,7].

Церулоплазмин – медьсодержащая феррооксидаза, представляющая собой гликопротеин α -2-глобулиновой фракции плазмы крови. Биосинтез в основном происходит в клетках печени и эпителиоцитах легких. Однако известно, что данный белок синтезируется и в других клетках организма: в лимфоцитах, в мононуклеарных клетках селезенки, в тканях мозга, в клетках эндометрия матки [8]. Основная часть церулоплазмина содержится в крови, и его концентрация зависит от возраста и пола. Так его количество у здорового человека составляет 300-580 мг/л, а у детей до года этот показатель ниже примерно в 2 раза. В 12 лет у ребенка уровень церулоплазмина поднимается до максимальных значений и к 18 годам снижается до уровня взрослых в дальнейшем с возрастом отмечается незначительное повышение этого значения. Женщины обладают несколько повышенным его содержанием в крови чем мужчины. Церулоплазмин активно синтезируется при острых и хронических воспалительных процессах и является интерлейкин-6 – зависимым белком, участвующим в острофазной реакции [9].

Для измерения концентрации церулоплазмина в крови в диагностических целях используют биохимический метод способом Равина. Этот метод наиболее целесообразно использовать в клинической практике. Материалом для исследования является сыворотка или плазма крови. Данный способ основывается на окислении церулоплазмином р-фенилендиамина. Окисленный диамин соединяется с диметилпарафенилендиамин, окрашивая соединение. Интенсивность окраски соответствует ферментативной активности церулоплазмина. Основной проблемой, которая возникает при использовании данного метода, это отсутствие каких-либо стандартов для интерпретации и оценки результата. Так же для измерения количества церулоплазмина в крови можно использовать методы нефелометрии и иммунотурбидиметрии, которые являются достаточно трудоемкими и не подходят для использования в клинической практике. [10]

В целом, определение концентрации только церулоплазмина, является не надежным для диагностики воспалительных реакций в области хирургического вмешательства, так как его концентрация может изменяться при злокачественных опухолевых образованиях, при ишемической болезни сердца, при наследственном недостатке этого белка и при нарушении обмена меди и железа [2]. Поэтому очень важно использовать комплекс биохимических маркеров воспаления [11].

Сравнительными маркерами могут также служить альбумины, преальбумины, α 1-антитрипсин, α 2-макроглобулин,

α 1- кислый гликопротеин, трансферрин, гаптоглобин и С1-ингибитор эстеразы. Все эти белки имеют специфическую корреляцию с повреждениями разных систем органов и тканей. Альбумин можно определять фотометрическим методом с помощью реакции с золотым зеленым.

Иммунотурбидметрический метод, основанный на измерении поглощения или пропускания света частицами мутных растворов, используется для определения индивидуальных белков: орозомикоида, трансферрина, гаптоглобина, α 1-антитрипсина, и α 2-макроглобулина. Изменение концентрации этих белков является незначительным в острую фазу воспаления, так что концентрация изменяется и при хроническом воспалении. Поэтому необходимо производить комплексные тесты для уточнения локализации повреждения [2, 12,13].

Также, в диагностике используют определение противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-8, факторов некроза опухолей- α). Фактор некроза опухолей- α вызывает по большей части клинические проявления воспалительного процесса, такие как боль, повышение температуры, лейкоцитоз, повышение секреции гормонов и белков острой фазы. Особое внимание при диагностике следует уделять IL-6. Он синтезируется при воспалении, травмах, гипоксии, при контакте бактериальных эндотоксинов с макрофагами и фибробластами. Его определяют методом иммуноферментного анализа, используя материал плазмы крови и перитонеального экссудата. В норме его определяют в плазме в количестве $5 \pm 0,5$ пкг/мл. Его количество в плазме крови коррелируется с тяжестью состояния пациентов и временем восстановления после операционных вмешательств. Также можно проследить эффективность консервативного лечения и вероятность летального исхода в случае тяжелого течения заболевания в совокупности с исследованиями других маркеров. Концентрация IL-6 также увеличивается после повторных операций и коррелирует с нарушениями гемодинамики [2, 14].

Помимо белков острой фазы, в качестве маркеров воспаления используют определение концентрации прокальцитонина, неоптерина, аутоантител (IgG) а также показания общего анализа крови: СОЭ, изменения количества лейкоцитов и сдвиг лейкоцитарной формулы [15,16].

Прокальцитонин – предшественник гормона кальцитонина, полипептид состоящий из 116 аминокислот с молекулярной массой 12795 Дальтон [2]. В здоровом организме биосинтез происходит в С-клетках щитовидной железы из препрокальцитонина и является основой для синтеза кальцитонина. У здорового человека в плазме находится в незначительных (менее 0,1 нг/мл) количествах, которые невозможно достоверно определить с помощью доступных методов [17].

При наличии воспаления в организме концентрация прокальцитонина быстро возрастает, в течении 6-12 часов. Биосинтез его происходит не только в щитовидной железе, но и других органах: почки, печень, мышцах и жировой ткани [17]. Полипептид выделяется в кровь, не накапливаясь в клетке, и

становится короче на 2 аминокислоты, поэтому не является предшественником кальцитонина и не приводит к повышению его концентрации в крови. Уровень прокальцитонина при воспалительных реакциях не изменяется или происходит незначительное его увеличение [17]. Для точной диагностики требуется учитывать помимо концентрации прокальцитонина в плазме еще и концентрацию С-реактивного белка. При системной инфекции концентрации обоих маркеров увеличены, а низкий уровень прокальцитонина при высоком уровне С-реактивного белка указывает на острофазовый ответ [18]. Повышение концентрации прокальцитонина в плазме крови в 1000 раз указывает на тяжелый сепсис и септический шок [19].

Для определения концентрации прокальцитонина в крови используется полуколичественный иммунохроматографический экспресс-метод [20]. Для проведения данного метода использует мышиные моноклональные антитела к катакальцину, конъюгированные с коллоидным золотом (трейсер) и поликлональные бараньи антикальцитониновые антитела, являющиеся твердой фазой. Плазму крови объемом 200 мкл помещают в лунку полоски (стрипа) при комнатной температуре. Антитела связываются с прокальцитонином образуя комплекс. Он распространяется по стрипу и в зоне опытной полоски реагирует с твердой фазой, окрашивая полоску. Сравнивая интенсивность окраски опытной полоски с рядом эталонных полос можно установить приблизительную концентрацию прокальцитонина. Отклонения от нормального значения можно интерпретировать как протекание хронических воспалительных процессов и аутоиммунных заболеваний, наличие вирусных инфекций, множественных травм и ожогов, а также полиорганной недостаточности и сепсиса [21].

Неоптерин используют в качестве маркера воспаления вирусной этиологии для разграничения бактериальной инфекции. Он является стабильным метаболитом, который участвует в активации иммунокомпетентных клеток. Его повышение в плазме крови отражает протекание прогрессирующих заболеваний, как правило вирусных инфекций. Пиковые концентрации наблюдаются на 9-12й день от начала воспалительного процесса. Оценка данного маркера поможет врачу различить пациентов с синдромом системного воспалительного ответа при заболеваниях инфекционной и неинфекционной этиологии. Следует делать анализ совместно с СРБ и прокальцитонином.

Таким образом можно выявить сепсис на фоне гемобластозов при одновременном увеличении СРБ и неоптерина, выявить осложнения заболеваний. Неоптерин служит маркером сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Сочетанное повышение неоптерина и прокальцитонина может быть при сепсисе с вероятным летальным исходом. Определение изменения сразу трех маркеров может говорить о коронарной патологии [5,7,22].

Одним из возможных методов обнаружения воспаления является повышение титра аутоантител IgG, являющихся специфической диагностикой определения воспаления сердечно-

сосудистых заболеваний. Метод ещё плохо изучен, дорогой и трудоёмкий [23,24].

Также возможно использование традиционных общеклинических, бактериологических и серологических исследований лабораторных маркеров бактериальной инфекции: изменение количества лейкоцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), рост бактериальной флоры в биологических средах организма, но они не всегда информативны ввиду своего позднего проявления [25]. В большинстве больниц и по сей день используют метод СОЭ для определения наличия воспаления, развития новообразований, так как эти процессы являются наиболее частой причиной ускорения оседания эритроцитов. Но это не исключает возможность наличия других патологических состояний, которые также влияют на СОЭ, поэтому необходимо рассматривать этот показатель в комплексе с другими более специфичными маркерами воспаления. Но данный способ по сей день остается актуальным за счет своей простоты, доступности и дешевизны исполнения [26,27].

Основной критерий оценки степени воспалительного процесса также является показатель количества лейкоцитов в крови. Но лейкоцитоз не всегда объективно отражает течение воспалительного процесса в гнойной ране, и поэтому были придуманы новые математические модели для оценки этого процесса: индекс сдвига, индекс резистентности организма, индекс лейкоцитов крови и индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ. Они являются достаточно сложными для вычисления, поэтому не нашли широкого применения в работе хирурга. Степень воспаления ран можно также оценивать по лейкоцитарному индексу воспаления, который является отношением количества лейкоцитов, умноженного на сумму палочкоядерных, юных лейкоцитов и миелоцитов, к сумме сегментоядерных лейкоцитов и лимфоцитов. В норме этот показатель должен равняться 1,0-1,2 ед. Повышение этого индекса может являться показанием к назначению антибиотикотерапии и, следовательно, понижение индекса в процессе лечения к отмене антибиотиков [28,29,30].

Заключение

В настоящее время имеется множество различных способов нахождения воспалительной реакции от самых простых, традиционных и устаревших способов до новых и современных. В рамках хирургического стационара не все известные маркеры воспаления можно использовать для обнаружения воспалительных процессов в организме больного из-за нехватки времени, недостаточной обеспеченности отделения необходимой аппаратурой для выполнения манипуляций и быстроты течения хирургических заболеваний. В настоящее время имеется возможность использования маркеров С-реактивного белка, как специфического белка фазы альтерации воспаления для раннего определения начала воспалительного процес-

са, церулоплазмина в комплексе с другими позитивными и негативными реактантами фазы альтерации для уточнения этиологии воспалительного процесса, его локализации и размера очага. Также возможно использование прокальцитонина и неоптерина для разграничения хронических воспалительных процессов от острых, а также бактериальных от вирусных. И, конечно, по сей день актуальными тестами для выявления неспецифического воспалительного процесса являются СОЭ и подсчет лейкоцитарного индекса, которые, являясь не самыми информативными показателями, используются повсеместно за счет простоты и дешевизны исполнения.

Список литературы:

1. Мохов Е. М., Морозов А.М., Кадыков В.А., Аскеров Э.М., Панова А.В., Пельтихина О.В. О возможности применения С-реактивного белка и прокальцитонина как актуальных и доступных маркеров воспаления в хирургии // Московский Хирургический Журнал. 2018. № 2. С. 24. [Электронный ресурс: URL: http://www.mossj.ru/journal/MOSSJ_2018/MOSSJ_2018_02.pdf#page=24 (дата обращения 24.02.2020)].
2. Куценко Л.А., Кайдашев И.П. Место церулоплазмина среди белков острой фазы как маркера системного воспаления // Лабораторная диагностика. 2011. № 3. С. 59-68.
3. Дудина К.Р., Кутателадзе М.М., Знойко О.О., Бокова Н.О., Шутько С.А., Филина Л. Д., Огарев В.В., Ющук Н.Д. Клиническая значимость маркеров острого воспаления при инфекционной патологии // Казанский медицинский журнал. 2014. Т. 95. № 6. С.909-915.
4. Пономарь Е.Г., Сыркин А.Л., Гусев Д.Е., Андреев Д.А. Маркеры воспаления и долгосрочный прогноз у больных с острым коронарным синдромом и стабильной формой ишемической болезни // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2011. №6. С. 10-15.
5. Корякин А.М., Дадыка И.В., Епифанцева Н.Н., Горбатовский Я.А., Харингсон Л.Г., Ятманова Л.М., Рудакова Л.Н. С-реактивный белок и другие белки острой фазы воспаления у больных хроническим алкоголизмом // Сибирский медицинский журнал. 2007. №2. [Электронный ресурс: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/s-reaktivnyy-belok-i-drugie-belki-ostroy-fazy-vospaleniya-u-bolnyh-hronicheskim-alkogolizmom> (дата обращения: 25.02.2020)].
6. Гладких Р.А., Молочный В.П., Полеско И.В. Неоптерин как современный маркер воспаления // Детские инфекции. 2016. Т. 15. № 2. С.19-23
7. Малдыбаев М.С. Применение метода гемодиализации для коррекции гиперфосфатемии // Вестник хирургии Казахстана. 2012. №3 (31). [Электронный ресурс: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-metoda-gemodiafiltratsii-dlya-korreksii-giperfosfatemii> (дата обращения: 25.02.2020)].
8. Горошинская И.А., Шевченко А.Н., Филатова Е.В., Немашкалова Л.А. Изучение белков острой фазы при лечении больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11. № 4. С. 521-525.
9. Ващенко В.И., Ващенко Т.Н. Церулоплазмин от метаболита до лекарственного средства // Психофармакология и биологическая наркология., 2006. №3. С. 1254-1269. [Электронный ресурс: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tseruloplazmin-ot-metabolita-do-lekarstvennogo-sredstva> (дата обращения: 23.02.2020)].
10. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В двух томах. М.: Беларусь, 2002. 463 с.
11. Ермолаева Е.Н., Кривожижина Л.В., Кантюков С.А., Яковлева В.П. Церулоплазмин-эндогенный регулятор функционального состояния тромбоцитов // Фундаментальные исследования. 2014. № 7-3. С. 492-495.
12. Романовская А.В., Давыдов, А.И., Михайлова, Е.В., Малеев В.В. Диагностическая роль маркеров острой воспалительной реакции при гриппе у беременных // Инфекционные болезни. 2015. Т. 13. № 2. С. 19-24.
13. Антонюк С.М., Ахрамеев В.Б., Андриенко И.Б., Луценко Ю.Г., Касьяненко Н.С. Значение основных биохимических показателей для диагностики внутрибрюшных абсцессов // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2018. № 1. С. 41.
14. Голуб А.В. Новые возможности профилактики инфекций области хирургического вмешательства // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011. №1. С 56-66. [Электронный ресурс: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-profilaktiki-infektsiy-oblasti-hirurgicheskogo-vmeshatelstva> (дата обращения: 23.02.2020)].
15. Маслянский А.Л. Хроническое воспаление, состояние эндотелия, сердечно-сосудистое ремоделирование у больных ревматическими заболеваниями - возможности патогенетической терапии: дис. 14.01.05, 14.01.22, докт. медиц. наук. Санкт-Петербург, 2019. 318 с.
16. Popov D, Yaroustovsky M, Lobacheva G. Prevention of infectious complications after heart surgery in children: procalcitonin-guided strategy. *Kardiochir Torakochirurgia Polska*. 2014, vol. 11, No. 2, pp. 140-144.
17. Вельков В.В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. М. : ЗАО «Диаконлаб». 2015. 119 с.
18. Liu J, Zhang W, Wang Q, Li Z, Lv M, Shi C, Zhang D, Zhao S, Zhang Y. The Early Diagnostic Value of Procalcitonin in Pneumonia After Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Medical science monitor*. 2019, vol. 25, pp. 3077-3089.
19. Шельгин Ю.А., Тарасов М.А., Сухина М.А., Загороднюк И.В., Рыбаков Е.Г. Прокальцитонин и С-реактивный белок-ранние предикторы несостоятельности низких колоректальных анастомозов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 1. С. 93-100.
20. Garcia-Granero, A., Frasson, M., Flor-Lorente, B., Blanco, F., Puga, R., Carratalá, A., & Garcia-Granero, E. Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: a prospective observational study *Diseases of the colon & rectum*. 2013, vol. 56, No. 4, pp. 475-483.
21. Vijayan, A. L., Ravindran, S., Saikant, R., Lakshmi, S., Kartik, R. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy

Journal of intensive care. 2017, T. 5, No. 1, p. 51.

22. Погорелова Е.И., Настаушева Т.Л., Почивалова А.В., Буданова М.В. Неоптерин в комплексной оценке динамики воспаления при острых респираторных вирусных инфекциях у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018. Т. 97. № 6. С.31-35.

23. Спиридонова Н.В., Басина Е.И., Шукин В.Ю. Естественные (физиологические) аутоантитела и регуляция гомеостаза. // Известия Самарского научного центра РАН. 2015. №5-3. [Электронный ресурс: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/estestvennye-fiziologicheskie-autoantitela-i-regulyatsiya-gomeostaza> (дата обращения: 26.02.2020)].

24. Черешнева М.В., Черешнев В.А. Иммунологические механизмы локального воспаления // Медицинская иммунология. 2011. Т. 13. № 6. С.557-568.

25. Вялов С. С. Синдром избыточного бактериального роста: особенности патогенеза иммунных нарушений // РМЖ. 2014. Т. 22. № 15. С. 1083-1087.

26. Первушин Ю.В., Вельков В.В., Путренко Л.С. СОЭ и СРБ: что предпочтительней? // Лаборатория. 2007. № 1. С. 14.

27. Карпов Ю. А., Буза В. В. Прогностическое значение маркеров воспаления у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца после имплантации стентов с лекарственным покрытием на фоне длительной терапии статинами (госпитальный период) // Кардиология. 2012. Т. 52. № 3. С. 4-9.

28. Рыбдылов Д. Д. Лейкоцитарный индекс воспаления // Acta Biomedica Scientifica. 2010. №2. [Электронный ресурс: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/leykotsitarnyy-indeks-vospaleniya> (дата обращения: 26.02.2020)].

29. Шарафутдинова Е.Б., Жуков А.П., Жамбулов М.М. Динамика гематологических индексов активности воспаления при крупозной пневмонии жеребят // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2018. № 6 (74). С.157-159.

30. Разнатовская Е.Н. Интегральные индексы эндогенной интоксикации у больных химиорезистентным туберкулезом легких // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2012. № 2. С. 119-120.

References:

1. Mokhov E.M., Morozov A.M., Kadykov V.A., Askerov E.M., Panova A.V., Peltikhina O.V. About possibility of application C-reactive protein and procalcitonin as actual and available markers of inflammation in surgery. *Moskovskij Hirurgicheskij Zhurnal - Moscow Surgical Journal*, 2018, No.2, p. 24. [URL: http://www.mossj.ru/journal/MOSSJ_2018/MOSSJ_2018_02.pdf#page=24 (accessed 24.02.2020)]. [In Russ].

2. Kutsenko L. A., Kaydashev I. P. Place of ceruloplasmin among the acute phase proteins as a marker of systemic inflammation *Laboratornaya Diagnostika - Laboratory Diagnostics*, 2011, No. 3, pp. 59-68. [In Russ].

3. Dudina K.R., Kutateladze M.M., Znoiko O.O., Bokova N.O., Shutko S. A., Filin, L.D., Ogarev V.V., Yushchuk N.D. The clinical significance of markers of acute inflammation in infectious diseases - *Kazanskij Medicinskij Zhurnal - Kazan Medical Journal*, 2014, V. 95, No. 6, pp.909-915. [In Russ].

4. Ponomar E.G., Syrkin A.L., Gusev D.E., Andreev D.A. Markers of inflammation and long-term prognosis in patients with acute coronary syndrome and a stable form of coronary heart disease, *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya - Cardiology and cardiovascular surgery*, 2011, No.6, pp. 10-15. [In Russ].

5. Koryakin A. M., Dadyka I. V., Epifantseva N. N., Gorbatsky Y. A., Haringson L. G., Yatmanova L. M., Rudakova L.N. C-reactive protein and other proteins of the acute phase of inflammation in patients with chronic alcoholism *Sibirskij medicinskij zhurnal - Siberian Medical Journal*, 2007, No2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/s-reaktivnyy-belok-i-drugie-belki-ostroy-fazy-vospaleniya-u-bolnyh-hronicheskim-alkogolizmom> (accessed: 02.25.2020). [In Russ].

6. Smooth R. A., Milk V. P., Polesko I. V. Neopterin as a modern marker of inflammation *Detskie infekcii - Children's infections*, 2016, Vol. 15, No. 2, pp.19-23. [In Russ].

7. Muldybaev MS. Application of the hemodiafiltration method for the correction of hyperphosphatemia *Vestnik hirurgii Kazakhstana - Bulletin of Surgery of Kazakhstan*, 2012, No. 3 (31). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-metoda-gemodiafiltratsii-dlya-korrekcii-giperfosfatemii> (accessed: 02.25.2020). [In Russ].

8. Goroshinskaya I.A., Shevchenko A.N., Filatova E.V., Nemashkalova L.A. The study of acute phase proteins in the treatment of patients with muscle-non-invasive bladder cancer *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza - Medical Bulletin of the North Caucasus*, 2016, V. 11, No. 4., pp. 521-525. [In Russ].

9. Vashchenko V.I., Vashchenko T.N. Tseruloplasmin from metabolite to drug *Psihofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya - Psychopharmacology and Biological Addiction*, 2006, No. 3, pp. 1254-1269. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tseruloplazmin-ot-metabolita-do-lekarstvennogo-sredstva> (accessed: 02.23.2020). [In Russ].

10. Kamyshnikov V.S. Handbook of clinical and biochemical laboratory diagnostics: In two volumes. M.: Belarus, 2002, 446 p. [In Russ].

11. Ermolaeva E.N., Krivohizhina L.V., Kanyukov S.A., Yakovleva V.P. Ceruloplasmin – endogenous regulator of the functional state of platelets *Fundamental'nye issledovaniya - Fundamental research*, 2014, No. 7-3, pp. 492-495. [In Russ].

12. Romanovskaya A.V., Davydov, A.I., Mikhailova, E.V., Maleev, V.V. The diagnostic role of markers of acute inflammatory reaction in pregnant women *Infekcionnye bolezni - Infectious diseases*, 2015, Vol. 13, No. 2, P. 19-24. [In Russ].

13. Antonyuk S.M., Ahrameev V.B., Andrienko I.B., Lucenko Y.U.G., Kas'yanenko N.S. The value of the main biochemical parameters for the diagnosis of abdominal abscesses *Vestnik hirurgicheskoy gastroenterologii - Bulletin of surgical gastroenterology*, 2018, No. 1, p. 41. [In Russ].

14. Golub A.V. New opportunities for the prevention of infections in the surgical field. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya - Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2011, No. 1, P. 56-66. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-profilaktiki-infektsiy-oblasti-hirurgicheskogo-vmeshatelstva> (accessed: 02.23.2020). [In Russ].

15. Maslyansky A.L. Chronic inflammation, endothelial condition, cardiovascular remodeling in patients with rheumatic diseases — possibilities

of pathogenetic therapy: dis. 01/14/05, 01/14/22, doct. medits. sciences. St. Petersburg, 2019. P. 318. [In Russ].

16. Popov D, Yaroustovsky M, Lobacheva G. Prevention of infectious complications after heart surgery in children: procalcitonin-guided strategy. *Kardiochir Torakochirurgia Polska*. 2014, vol. 11, No. 2, pp. 40-144.

17. Velkov V.V. Complex laboratory diagnostics of systemic infections and sepsis: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin. Moscow: CJSC Diaconlab, 2015, 119 p. [In Russ].

18. Liu J, Zhang W, Wang Q, Li Z, Lv M, Shi C, Zhang D, Zhao S, Zhang Y. The Early Diagnostic Value of Procalcitonin in Pneumonia After Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Medical science monitor*, 2019, vol. 25, pp. 3077-3089.

19. SHelygin YU.A., Tarasov M.A., Suhina M.A., Zagorodnyuk I.V., Rybakov E.G. Procalcitonin and C-reactive protein, early predictors of insolvency of low colorectal anastomoses. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii - Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017, V. 27, No. 1, pp. 93-100. [In Russ].

20. Garcia-Granero, A., Frasson, M., Flor-Lorente, B., Blanco, F., Puga, R., Carratalá, A., & Garcia-Granero, E. Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: a prospective observational study. *Diseases of the colon & rectum*, 2013, vol. 56, no. 4, pp. 475-483.

21. Vijayan A. L., Ravindran S., Saikant, R., Lakshmi S., Kartik R. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *Journal of intensive care*, 2017, T. 5, No. 1, pp. 51.

22. Pogorelova E.I., Nastaushcheva T.L., Pochivalova A.V., Budanova M.V. Neopterin in a comprehensive assessment of the dynamics of inflammation in acute respiratory viral infections in children *Pediatrics*. *Zhurnal im. G.N. Speranskogo - Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*, 2018, Vol. 97, No. 6, pp. 31-35. [In Russ].

23. Spiridonova N. V., Basina E. I., Shchukin V. Yu. Natural (physiological) autoantibodies and regulation of homeostasis. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra RAN - Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*, 2015, No. 5-3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/estestvennye-fiziologicheskie-autoantitela-i-regulyatsiya-gomeostaza> (accessed date: 02.26.2020). [In Russ].

24. Cheresheva M.V., Chereshev V.A. Immunological mechanisms of local inflammation. *Medicinskaya immunologiya - Medical immunology*, 2011, V. 13, №. 6, pp. 557-568. [In Russ].

25. Vyalov S. S. Syndrome of excessive bacterial growth: features of the pathogenesis of immune disorders // *RMZh - RMJ*,. 2014, V. 22, No. 15, pp. 1083-1087. [In Russ].

26. Pervushin Yu.V., Velkov V.V., Putrenok L.S. ESR and CRP: which is preferable? *Laboratoriya - Laboratory*, 2007, No. 1, P. 14. [In Russ].

27. Karpov Yu. A., Buza V.V. Prognostic value of markers of inflammation in patients with a stable form of coronary heart disease after implantation of drug-eluting stents during long-term statin therapy (hospital period) *Kardiologiya - Cardiology*, 2012, V. 52, No. 3, pp. 4-9. [In Russ].

28. Rybdylov D.D. Leukocyte index of inflammation *Acta Biomedica Scientifica*, 2010, No.2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/leikotsitarnyy-indeks-vospaleniya> (accessed: 02.26.2020). [In Russ].

29. Sharafutdinova E.B., Zhukov A.P., Zhambulov M.M. Dynamics of

hematological indices of inflammatory activity in croupous pneumonia of foals. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta - News of the Orenburg State Agrarian University*, 2018, No. 6 (74), pp. 157-159. [In Russ].

30. Raznatovskaya E.N. Integral indices of endogenous intoxication in patients with chemoresistant pulmonary tuberculosis. *Aktual'ni pitannya farmaceutichnoï i medichnoï nauki ta praktiki - Actual Nutrition of Pharmaceutical and Medical Science and Practice*, 2012, No. 2, pp. 119-120. [In Russ].

Сведения об авторах

Шишкин Николай Владимирович—аспирант кафедры Общественного здоровья и здравоохранения с курсом истории медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Тверской государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тверь, 170100, Россия e-mail ammorofov@gmail.com

Жуков Сергей Владимирович—д.м.н., профессор кафедры Общественного здоровья и здравоохранения с курсом истории медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Тверской государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тверь, 170100, Россия e-mail ammorofov@gmail.com

Морозов Артем Михайлович—к.м.н., асс. кафедры общей хирургии, ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет, ул. Советская, д.4, г. Тверь, 170100, Россия, e-mail ammorofov@gmail.com

Сергеев Алексей Николаевич—д.м.н., заведующий кафедрой общей хирургии, ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет, ул. Советская, д.4, г. Тверь, 170100, Россия, e-mail ammorofov@gmail.com

Минакова Юлия Евгеньевна—студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет, ул. Советская, д.4, г. Тверь, 170100, Россия, e-mail ammorofov@gmail.com

Протченко Илья Григорьевич—студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет, ул. Советская, д.4, г. Тверь, 170100, Россия, e-mail ammorofov@gmail.com

Пельтихина Ольга Владиславовна—студент педиатрического факультета, ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет, ул. Советская, д.4, г. Тверь, 170100, Россия, e-mail cola1072008@yandex.ru

Authors:

Shishkin Nikolay Vladimirovich—Postgraduate of Department of Public Health and Health with a history of medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Tver State

Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tver, 170100, Russia e-mail ammorozovv@gmail.com

Zhukov Sergey Vladimirovich—Doctor of Medical Sciences, professor of Department of Public Health and Health with a history of medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tver, 170100, Russia ,e-mail ammorozovv@gmail.com

Morozov Artem Mikhailovich—PhD in Medical Sciences, Ass. Department of General Surgery, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Tver State Medical University, ul. Sovetskaya, 4, Tver, 170100, Russia, e-mail ammorozovv@gmail.com

Sergeev Alexey Nikolaevich—Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of General Surgery, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Tver State Medical University, ul. Sovetskaya, 4, Tver, 170100, Russia, e-mail ammorozovv@gmail.com

Minakova Julia Evgenievna—student, Medical faculty of Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Tver State Medical University, ul. Sovetskaya, 4, Tver, 170100, Russia, e-mail ammorozovv@gmail.com

Protchenko Ilya Grigorievich—student, Medical faculty of Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Tver State Medical University, ul. Sovetskaya, 4, Tver, 170100, Russia, e-mail ammorozovv@gmail.com

Peltikhina Olga Vladislavovna—student, Pediatric faculty of Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Tver State Medical University, ul. Sovetskaya, 4, Tver, 170100, Russia, e-mail cola1072008@yandex.ru

Контактная информация ответственного автора:

Морозов Артем Михайлович—асс. кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО Тверского государственного медицинского университета, e-mail ammorozovv@gmail.com