

Dimicandum

**ЗНАЧЕННЯ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА ДЛЯ ОЦІНКИ СТАНУ
ХВОРИХ ДІТЕЙ В УМОВАХ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ**

2019

ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКА С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА У ДІТЕЙ.....	5
1.1 ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО С-РЕАКТИВНИЙ БІЛОК.....	5
1.2 ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ СРБ.....	5
1.3 МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА В БІОЛОГІЧНИХ РІДИНАХ.....	6
1.4 ПРИЧИНИ ПІДВИЩЕННЯ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА.....	7
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	10
2.1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ДІТЕЙ.....	10
2.2 МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	11
РОЗДІЛ 3. ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СИНТЕЗ ТА КОНЦЕНТРАЦІЮ СРБ	13
РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ У ХВОРИХ ДІТЕЙ В УМОВАХ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ.....	17
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	21
ВИСНОВКИ.....	23
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	24

ВСТУП

Актуальність теми

C-реактивний білок (СРБ) був вперше виявлений О. Avery в 1930 році в сироватці крові хворих на пневмококову пневмонію [1, 10].

Визначення C-реактивного білка, займає особливе місце серед багатьох клініко-лабораторних тестів [13, 15,]. Це пов'язано з його властивостями відображати активність запального процесу, викликаного бактеріальними інфекціями та імунологічними захворюваннями [5, 14. 50].

Мікробозапальні і деструктивні процеси, що відбуваються в організмі, характеризуються змінами концентрації білків плазми крові. А саме, диспротеїнемія, що виникає, перш за все обумовлена збільшенням синтезу, так званих білків гострої фази запалення (БГФ) – сукупність системних і локальних біохімічних субстанцій організму, які синтезуються у відповідь на різні запальні процеси, такі як мікробна інвазія, травма, опік, некроз [22, 65]. Біологічне значення утворення БГФ запалення складається з обмежування місця пошкодження та ліквідації патогенних факторів. До білків гострої фази запалення, відносять більше десяти речовин, однією з них і є C-реактивний білок [2, 69].

Особливістю C-реактивного білка є те, що його синтез, що відбувається у печінці, починається лише під впливом запальних факторів [71].

За останнє десятиліття були розроблені високочутливі методи визначення СРБ: нижня межа області визначення концентрацій цього білка становить 0,5 мг/л [40]. З такою чутливістю можна ідентифікувати не тільки гострий запальний процес, але також хронічне, низького ступеня вираженості ендогенне запалення [47]. Тому, C-реактивний білок, вважають, одним із найчутливіших і ранніх індикаторів запалення, викликаного бактеріальними інфекціями та імунологічними хворобами [46].

Основне функціональне значення C-реактивного білка заключається у регуляції запального процесу, за рахунок активації системи комплементу і фагоцитозу [59, 60].

Тест на СРБ часто використовується для діагностики та моніторингу різних запальних процесів, диференціальної діагностики між бактеріальною та вірусною інфекцією, виявлення післяопераційних ускладнень, моніторингу ефективності лікувальних заходів [33, 37].

Основне значення СРБ має для визначення прихованих вогнищ бактеріальної інфекції, особливо коли фізичне обстеження дитини, з клінічними ознаками важкої інфекції, не є інформативним, наприклад: «німа» пневмонія, прихована бактеріємія [66].

Отже, **метою нашого дослідження** було вивчити значення показника С-реактивного білка в сироватці крові у хворих дітей в умовах інтенсивної терапії.

Завдання дослідження:

1. Визначити фактори ризику захворювань, які впливають на продукцію С-реактивного білка.
2. Дослідити значення С-реактивного білка у дітей, хворих на пневмонію та ГРВІ, в умовах інтенсивної терапії.
3. Проаналізувати взаємозв'язок між вмістом С-реактивного білка та основними показниками клінічного аналізу крові.

Об'єкти дослідження: діти, віком від 3 місяців до 17 років.

Методи дослідження:

1. Загально-клінічні методи дослідження.
2. Дослідження показників С-реактивного білка в сироватці крові.
3. Аналітико-статистичні методи дослідження.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКА
С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА У ДІТЕЙ

1.1 Загальні відомості про С-реактивний білок

С-реактивний білок - індикатор гострої фази запалення. Підвищення його концентрації в крові вказує на розвиток патологічного процесу в організмі. Він синтезується печінкою, як відповідна реакція на запальні або некротичні процеси в будь-якій частині людського організму [2].

С-реактивний протеїн отримав свою назву в зв'язку з тим, що здатний вступати С-полисахаридом пневмококів у реакцію преципітації, яка є важливим механізмом захисту від інфекції на ранній стадії захворювання [6, 38]. Вимірюють показник в мг на літр. При відсутності запалень реактивний білок в крові дорослих людей не виявляється або його рівень становить менше 5 мг / літр. Норма у відповідь з метою захисту організму. Його вироблення залежить від інтенсивності патологічного процесу, тобто, чим більше виражений останній, тим більше на запалення в кров надходить С-реактивного білка [55]. СРБ активує реакцію імунної системи, впливає на всі ланки імунних реакцій [16, 26]. При успішному лікуванні концентрація С-протеїну в плазмі знижується через 6-10 днів [36, 70].

1.2 Діагностичне значення СРБ

Взагалі, думки про діагностичне значення С-реактивного білка, доволі неоднозначні. Ось, наприклад, Вельков В. В., разом з Івановою Л. А. та Тітов В.М. називають С-реактивний білок золотим маркером запальних процесів, одним з головних параметрів в діагностиці [12, 21, 44]. Дослідження крові на СРБ в сукупності з іншими показниками дозволяє оцінити ймовірність розвитку серцево-судинних захворювань, бактеріальних інфекцій, імунних захворювань, зробити прогноз їх течії, визначити ризик розвитку ускладнень, а також виробити тактику лікування і профілактики.

Аналіз на СРБ дає можливість оцінювати ефективність проведеної терапії [4, 11, 19, 52, 56].

В той час як, Н. Melbye і його співавтор показали, що у дітей з ГРВІ СРБ в межах 10-60 мг/л, не говорить на користь бактеріального процесу, якщо захворювання триває менше 7 днів. Вони не виявили, значущих відмінностей між групами пацієнтів з пневмококовою та вірусною інфекцією нижніх дихальних шляхів [66, 68].

У хворих з явною бактеріальною інфекцією, високі рівні маркерів можуть вказувати на її тяжкість, як це має місце при пієлонефриті, в той час коли, при гострому тонзиліті для діагностики стрептокової етіології набагато важливіше бактеріологічне дослідження, оскільки інформативність маркерів незначна [29, 30, 31].

В свою чергу, Вельковим В. В було показано, що наприклад рівень прокальцитоніну вище 2 нг/л, володіє більшою специфічністю і прогностичністю ніж С-реактивний білок. Він, вважає в своїй роботі, що прокальцитонін - прекрасний маркер сепсису, менінгіту та інших бактеріальних інфекцій, і набагато інформативніший ніж, С-реактивний білок [13].

А от, Е. М. Андрієвська та інші, в своїх роботах, пишуть, що С-реактивний білок, має велике значення в діагностиці. І поясню це тим, що: по-перше, СРБ є чутливим і специфічним маркером в діагностиці бактеріальних інфекцій. По-друге, визначення СРБ є корисним тестом для скринінгу і підтвердження активного загострення, таких захворювань, як: пневмонія, гнійний бронхіт, що важливо для розробки тактики лікування даної категорії хворих [3, 9, 25, 48].

1.3. Методи дослідження С-реактивного білка в біологічних рідинах

СРБ синтезується гепатоцитами у вигляді білка з молекулярною масою 118 кДа, що складається з п'яти ідентичних субодиниць, що утворюють циклічний пентамер. Встановлено, що С-реактивний білок

зв'язується з бактеріями і мембранами тканин і прискорює фагоцитоз. Крім того, дія СРБ направлена на активацію системи комплементу [43, 53, 63].

За останнє десятиліття були розроблені високочутливі методи визначення СРБ: нижня межа області визначення концентрації цього білка становить 0,5 мг/л [28, 39].

З такою чутливістю можливо вловити не тільки гострий запальний процес, але також хронічне, низького ступеня вираженості ендогенне запалення [7, 8, 20].

За даними популярних зарубіжних видань, рівень СРБ від 3 до 10 мг/л пов'язаний з високим ризиком серцево-судинних хвороб та їх ускладнень. Якщо рівень СРБ вищий ніж 10 мг/л, то скоріше за все, він пов'язаний з травмами або гострим запаленням [54, 62, 67].

До ранніх методів визначення концентрації СРБ у крові, відносять напівкількісні, в основі проведення яких лежить осадження, або аглютинація, латексних частинок під впливом СРБ. Про його концентрацію в досліджуваному матеріалі судили по характеру утворення в реакції агрегатів, котрі оцінювали за бальною шкалою від +1 до +4. Ці методи не мали достатньої чутливості, що затруднювало співвідношення концентрації СРБ з тяжкістю захворювання. У зв'язку з цим замість СРБ, як маркеру активності запального процесу, виділяли інші білки «гострої» фази запалення і швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)[24, 35, 61].

Пізніше для визначення концентрації СРБ стали застосовувати реакцію латекс-аглютинації з використанням специфічних антитіл. Хоча даний метод і відноситься до розряду напівкількісних, так як результати реакції оцінюють візуальним способом, і він не володіє високою чутливістю, він продовжує широко використовуватися досі [15, 17].

В кінці 70-х рр. ХХ ст. використання методу афінної хроматографії дозволило отримати антитіла, які знайшли застосування для високочутливих кількісних методів визначення концентрації СРБ в крові, включаючи нефелометрію, турбідиметрію та різні варіанти імунохімічного аналізу [18].

Широке розповсюдження отримали розроблені в 80-90-і рр. методи, що дозволяють виявляти концентрацію СРБ у крові на рівні 3-5 мг/л. Одним з найбільш популярних кількісних лабораторних методів у наш час є імунонефелометрія. Метод має високу чутливість (0,4мг/л), повністю автоматизований і дозволяє отримувати результати практично негайно [23]. До інших, не менш популярних методів визначення концентрації СРБ у сироватці крові, відноситься імунотурбідиметрія. Результати, отримані описаними методами, добре корелюють з результатами інших кількісних методів [27].

Для кількісного визначення концентрації СРБ продовжують використовувати імунофлуоресцентний метод, який повністю автоматизований, володіє достатньою чутливістю і специфічністю. За даними Коледжу американських патологів (КАП), в 2001 році для кількісного визначення СРБ у крові в лабораторіях США використовували: хемілюмінесценцію (5 %), імунохімічний аналіз (13 %), латекс-аглютинацію (25 %), нефелометрія (19 %) і турбідиметрію (38 %) [51, 58].

З точки зору чутливості, методи визначення концентрації СРБ можна розділити на дві групи. В першу групу включені методи, що дозволяють визначати концентрацію СРБ в діапазоні від 3 до 20 мг / л. Цей інтервал дозволяє охопити коливання рівня СРБ у хворих з гострими інфекційними захворюваннями. Для вирішення інших завдань потрібні методи зі значно більшою чутливістю, що дозволяють виявити більш низьку концентрацію СРБ [45]. Підвищення чутливості методів дослідження СРБ було досягнуто при використанні латексних мікрочастинок з адсорбованими на їх поверхні моноклональними антитілами до людського СРБ. Додавання досліджуваного зразка сироватки, що містить СРБ, до суспензії мікрочастинок призводить до утворення складно організованої просторової структури. Величину світлопоглинання або світлорозсіювання оцінюють кількісно за допомогою відповідних аналізаторів. Такий технологічний прийом отримав назву «латексне посилення» (Latex enhanced turbidimetry) [49, 64].

Отже, існуючі ефективні та високочутливі методики визначення С-реактивного білка в біологічних рідинах дозволяють з високою достовірністю використовувати їх для клініко-лабораторних досліджень [72, 73].

1.4. Причини підвищення С-реактивного білка

Причини підвищення реактивного протеїну можуть бути наступні:

1. Гострі інфекції: бактеріальні, грибові, вірусні. При деяких бактеріальних захворюваннях, таких як менінгіт, туберкульоз, сепсис новонароджених, рівень може бути підвищений до 100 мг на літр і вище. При вірусних ураженнях даний показник збільшується ненабагато [9, 10, 34, 41].
2. Аутоімунні процеси: ревматоїдний артрит, системні васкуліти, хвороба Крона. При цьому чим вище концентрація білка, тим важче патологія [16, 49].
3. Гострий ускладнений панкреатит, панкреонекроз [46].
4. Пошкодження тканин при травмах, опіках [23].
5. СРБ підвищений після хірургічних втручань. Концентрація, особливо висока відразу після операції, потім відбувається швидке зниження. Високий рівень реактивного білка може говорити про початок запалення, відторгнення пересаджених тканин [23, 25, 37].
6. Злоякісні пухлини будь-якої локалізації: рак легені, шлунка, передміхурової залози, яєчників і т.д. [14, 29].
7. Захворювання органів травлення [46].
8. Цукровий діабет [32].
9. Надлишкова маса тіла [8, 46].
10. Артеріальна гіпертензія [3, 39, 72].

При бактеріальній інфекції більше 50% пацієнтів з тяжкою інфекцією мають рівень СРБ вище ніж 100 мг/л, і тільки 5 % можуть мати менше 10 мг/л, в разі гострого розвитку інфекційного процесу. При вірусній інфекції концентрація СРБ підвищується незначно [13, 21].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених дітей

Під наглядом знаходилося 104 дитини, віком від 1 місяця до 17 років. Серед них 77 хворих та 27 - практично здорових дітей, що складали групу порівняння.

Серед хворих дітей, 15 - хворіли на гостру пневмонію, 8 - на менінгіт, у 31 дитини було діагностовано ГРВІ. Хворі отримували лікування у відділенні інтенсивної терапії за період з квітня по жовтень місяці 2018 року (основна група).

Групу порівняння склали 27 практично здорових дітей. За віком та статтю групи репрезентативні (табл. 2.1, 2.2).

Таблиця 2.1

Розподіл дітей за віком, $M \pm m$

Вік, роки.	Кількість хворих дітей (n=77)		Вік, роки.	Кількість практично здорових дітей (n=27)	
	Кількість	$M \pm m$		Кількість	$M \pm m$
>1	6	7,79±3,07	>1	2	7,41±5,14
1–3	22	28,57±5,18	1–3	7	25,93±8,59
4–7	25	32,47±5,37	4–7	9	33,33±9,25
8–10	12	15,58±4,16	8–10	5	18,52±7,62
11–13	5	6,49±2,83	11–13	2	7,41±5,14
14–17	7	9,09±3,30	14–17	2	7,41±5,14

Розподіл дітей за статтю, $M \pm m$

Стать	Хворі діти (n=77)		Стать	Практично здорові діти (n=27)	
Чол.	48	62,34±5,56	Чол.	17	62,96±9,47
Жін.	29	37,66±5,56	Жін.	7	37,04±9,47

Дослідження рівня СРБ проводилося діагностиком «СРБ - латекс-тест», ТОВ НВЛ «*», м. *. Згідно з паспортом діагностикума, нормальні показники його становили до 6 мг/л. Термін виконання його становив 10–15 хвилин, необхідна кількість сироватки крові 5–10 мкл.

2.2 Методи дослідження

Перед початком обстеження отримували інформовану згоду законного представника хворого на участь у ньому.

Діагноз виставлявся на підставі сукупності клініко-лабораторних критеріїв у відповідності до класифікації МКХ-10.

Усім дітям були проведені клініко-лабораторні дослідження (клінічний аналіз крові, визначення рівня СРБ).

Розрахунки проводилися на персональному комп'ютері за допомогою програм «Microsoft Excel» адаптованих для медико-біологічних досліджень.

Використовувалися методи: описової статистики (визначення числових характеристик змінних – **середньої арифметичної** (M),

$$M = \frac{Y}{n};$$

де Y – сума варіант; n – число спостережень;

середньої арифметичної помилки вибірки (m),

$$m = \pm \frac{\delta}{\sqrt{n}};$$

де використовуються дані середнього квадратичного відхилення та числа спостережень.

Та середнє квадратичне відхилення,

$$\delta = \pm \sqrt{\frac{\sum d^2}{n-1}};$$

де d - різниця між кожною варіантою і середньою, n - число спостережень. При кількості вимірювань n менше 30 з n вираховували 1.

Достовірність розбіжностей між середніми в групах, що порівнювалися, встановлювали, використовуючи критерій Стьюдента t.

Критерієм достовірності різниці вважалася достовірність (p), рівна або більша 95 % (ризик помилки 5 % і менше, в долях одиниці -0,05 і менше)[].

РОЗДІЛ 3

ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СИНТЕЗ ТА КОНЦЕНТРАЦІЮ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА

З метою вивчення найбільш вагомих факторів, що впливають на С-реактивний білок, було досліджено 77 історій хвороб, дітей, що перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії з жовтня по квітень місяці 2018 року. Найчастіше діти були госпіталізовані у весняні місяці - квітні та травні ($42,9 \pm 5,68$) %, а найменше хворих було влітку у червні - ($6,49 \pm 2,83$) % ($p \leq 0,001$).

Серед проаналізованих 77 історій хвороб було встановлено, що хворіючих дівчаток було достовірно менше, ніж хлопчиків - 29 ($(37,70 \pm 5,56)\%$), а хлопчиків – 48 ($(62,30 \pm 5,56)\%$) ($p \leq 0,01$).

Серед них до року було 6 (7,79 %) дітей, а 71 хворий (92,21 %) - старше року. Нами було встановлено, що найчастіше хворіли діти віком від 1 до 5 років - 43 ($(55,8 \pm 5,7)\%$), що достовірно вище, ніж в інших вікових групах ($p \leq 0,01$).

За місцем проживання майже всі діти були мешканцями м. Суми - 76 (98,70 %) дітей, і лише 1 (1,30 %) дитина – мешканець села.

У результаті клінічного спостереження, нами було сформовано 2 клінічні групи порівняння. Першу (I) склали діти, у яких був виявлений позитивний С-реактивний білок в сироватці крові 28 (36,36 %) хворих, а до складу другої (II) групи порівняння увійшли (49 (63,64 %)) дітей, у яких С-реактивний білок сироватки крові був - негативний.

Серед обстежених дітей 46,4 % хворих мали 0 (I) групу крові, 18,2 % - з А(II), 23,4 % - з В(III), і 13 % дітей були з АВ (IV) групою, що співпадає з загальними даними у всьому світі. Також ми вивчили розподіл дітей за групами крові залежно від даних С-реактивного білка в сироватці крові, але обидві групи хворих були абсолютно репрезентативні по всіх групах крові ($p \geq 0,05$) (табл. 3.1).

Розподіл досліджуваних дітей, залежно від груп крові

Група крові	I група (n=28)	II група (n=49)
0(I)	50,00 ± 9,62	42,29 ± 7,14
A(II)	25,00 ± 8,33	14,30 ± 5,05
B(III)	14,30 ± 6,73	28,60 ± 6,52
AB(IV)	10,70 ± 5,95	14,30 ± 5,05

В результаті проведеного аналізу було встановлено неоднозначну роль С-реактивного білка в діагностиці основних груп захворювань: ГРВІ, фарингіту, ринофарингіту, тонзилофарингіту, пневмонії, бронхіту, менінгіту, гастроентериту та отруєння.

Структура захворюваності серед 28 дітей першої групи була така: ГРВІ спостерігалось у 4 (14,30 ± 6,73) % хворих, ГРВІ з проявами фарингіту, тонзилофарингіту, ринофарингіту - у 6 (21,40 ± 7,90) % дітей, та у 14 (50,00 ± 9,62) % хворих була діагностована гостра пневмонія.

Серед 49 дітей другої групи з негативним С-реактивним білком, структура захворюваності була відповідно такою: ГРВІ - у 5 (10,20 ± 4,37) %, у 11 (22,45±6,02) % - ГРВІ з проявами фарингіту, ринофарингіту та тонзилофарингіту, та у 2 (4,08 ± 2,86) % хворих була діагностована гостра пневмонія (табл. 3.2).

З наведеної таблиці видно, що практично з однаковою частотою були діагностовані основні патології у дітей обох груп. Але, також наглядно видно, що у всіх дітей з менінгітом 100 % С-реактивний білок сироватки крові був негативним, що суперечить багатьом даним літератури. Це ми

можемо пояснити тим, що сто відсотково ці менінгіти були серозними і викликані, ймовірно вірусами, а не бактеріями, тому реакція білків гострої фази була незначною.

Аналогічна картина спостерігалась і у дітей з отруєннями.

Стосовно гострих пневмоній, з наведених у таблиці даних видно, що достовірно частіше у дітей з пневмоніями в крові С-реактивний білок був позитивним, що свідчить про їх бактеріальну етіологію ($p \leq 0,001$).

Таблиця 3.2

Структура захворюваності дітей, залежно від значення С-реактивного білка

Діагноз	І група (n=28), %		ІІ група (n=49), %	
ГРВІ	4	14,30 ± 6,73	5	10,20 ± 4,37
Ураження носоглотки	6	21,40 ± 7,90	11	22,40 ± 6,02
Пневмонія	14	50,00 ± 9,62	2	4,08 ± 2,86***
Менінгіт	0	0	6	12,20 ± 4,73*
Обструктивний бронхіт	1	3,57 ± 3,57	3	6,12 ± 3,46
Отруєння	0	0	7	14,30 ± 5,05**
Гастроентерит	2	7,14 ± 4,96	6	12,20 ± 4,73
Гостре порушення мозкового кровообігу	1	3,57 ± 3,57	0	0
Епілепсія	0	0	4	8,16 ± 3,95*
Бульозний епідермоліз, вітряна віспа, бешіха, побічна реакція на АКДП, ВВС.	0	0	5	10,20 ± 4,37*
* - Достовірність розбіжностей між даними І та ІІ груп ($p \leq 0,05$); ** - Достовірність розбіжностей між даними І та ІІ груп ($p \leq 0,01$); *** - Достовірність розбіжностей між даними І та ІІ груп ($p \leq 0,001$).				

Також під час дослідження було виявлено, що кількість днів перебування у стаціонарі була більшою у дітей І групи з позитивним С-

реактивним білком, що може свідчити про бактеріальну етіологію захворювань або наявність бактеріальних ускладнень.

Серед 77 досліджених дітей: 55 ($71,40 \pm 5,18$) % були госпіталізовані на першу добу від початку захворювання; 14 ($18,2 \pm 4,42$) % - на другий день захворювання; на третю, четверту чи п'яту добу були госпіталізовані 8 ($10,4 \pm 3,5$) % хворих. ($42,86 \pm 5,68$) % дітей, які були госпіталізовані пізніше третьої доби захворювання були з позитивним СРБ. Отже, чим пізніше була госпіталізована дитина, тим більша ймовірність бактеріальних ускладнень, і тим вища концентрація С-реактивного білка в сироватці крові.

З анамнезу було відомо, що 24 ($31,17 \pm 5,31$) % дитини отримували антибіотикотерапію амбулаторно, до моменту госпіталізації в стаціонар, із них 20 ($83,33 \pm 7,77$) % дітей з I групи. Таким чином, було виявлено, що діти які приймали антибіотики до госпіталізації, мали позитивний С-реактивний білок на початку захворювання. Даний факт підтверджує загальноприйнятту точку зору, стосовно того, що при захворюваннях бактеріальної етіології чи мікс-інфекції, білки гострої фази запалення продукуються значно швидше і в більшій кількості, ніж при захворюваннях вірусної етіології.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ У ХВОРИХ ДІТЕЙ В УМОВАХ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Під час дослідження було виявлено, що з 77 хворих дітей: у 24 (31,17±5,31) % спостерігався лейкоцитоз, серед них було 10 (41,67±10,28) % дівчаток, та 14 (58,33±10,28) % хлопчиків. У 51 (66,23±5,42) % дитини показники лейкоцитів були в межах вікової норми, також із них було 19 (37,25±6,84) % дівчаток та 32 (62,75±6,84) % - хлопчика. Також у 2 (2,60±1,82) % дітей спостерігалася лейкопенія, це були 100 % хлопчики.

Стосовно показників лейкоцитарної формули, дані були різними, так як етіологічний фактор захворювань - різноманітний.

У (14,29±4,01) % хворих спостерігалася еозинофілія, у (72,73±5,11) % дітей відмічалися нормальні показники еозинофілів, відносно та абсолютне зниження еозинофілів було у (12,99±3,76) % хворих.

Досліджуючи кількість нейтрофілів, вияснили, що у 36 (46,75±5,72) % хворих відмічалася зсув лейкоцитарної формули вліво, з них було 11 (30,56±7,79) % дівчаток і 25 (69,44±7,79) % хлопчиків.

Також було виявлено, що у (49,35±5,37) % дітей відмічалася збільшення кількості паличкоядерних нейтрофілів, з них 75 % - хлопчиків, та 25 % - дівчаток. Нормальні показники паличкоядерних нейтрофілів виявили у (45,45±5,75) %, серед яких 45,83 % припадає на дівчаток, та 54,17 % - на хлопчиків.

Щодо, сегментоядерних нейтрофілів, у (51,95±5,73) % дітей було зростання їх кількості, з них 46,15 % - дівчаток і 53,85 % - хлопчиків. У (38,96±5,59) % дітей показники сегментоядерних нейтрофілів були в нормі.

Лімфоцитоз спостерігався лише у 9 (11,69±3,69) % хворих, серед них були 2 дівчинки та 7 хлопців. В той час, як лімфопенія виявлялася у 27 (35,06 ± 5,47) % дітей, з яких 8 (29,63±8,96) % дівчаток та 19 (70,37±8,96) % - хлопчиків; і нормальні показники лімфоцитів відмічалися у 41

(53,25±5,72) %, із них були 19 (46,34±7,88) % дівчаток та 22 (53,66±7,88) % - хлопчики .

Показник моноцитів був в межах вікової норми майже у всіх дітей, у 41,56 % хворих він знижувався, але за рахунок зсуву формули вліво.

У (51,95±5,73) % хворих ШОЕ була вище нормативних показників, відповідно – у 48,05 % дітей швидкість осідання еритроцитів не зростала.

Зміни в клінічному аналізі крові дітей I та II груп наведені нижче в таблицях 4.1 та 4.2.

Таблиця 4.1

Зміни клінічного аналізу крові у дітей з позитивним С-реактивним білком, M ± m

Показник ЗАК		Підвищення	Норма	Зниження
Тенденція відносно вікової норми				
Лейкоцити		(78,57 ±7,90) %	(17,86±7,37) %	(3,57±3,57) %
Лейкоцитарна формула	Еозинофіли	(28,57±8,69) %	(60,71±9,40) %	(10,71±5,95) %
	Паличкоядерні нейтрофіли	(71,43±8,69) %	(19,86±7,37) %	(10,71±5,95) %
	Сегментоядерні нейтрофіли	(75,00±8,33) %	(17,86±7,37) %	(7,14±4,96) %
	Лімфоцити	(10,71±5,95) %	(32,14±8,99) %	(57,14±9,52) %
	Моноцити	0%	(60,71±9,40) %	(39,29±9,40) %
ШОЕ		(92,86±4,96) %	(7,14±4,96) %	0%

З таблиці 4.1 видно, що у більшості дітей I групи в клінічному аналізі крові визначалися лейкоцитоз (78,6 %), зсув формули вліво та прискорення ШОЕ (92,8%). Це підтверджу бактеріальну етіологію захворювань, при яких визначався позитивний СРБ.

Відповідно, з наведених в таблиці 4.2 даних, стало відомо, що майже 94 % дітей II групи мали нормальні показники лейкоцитів у крові, зсув формули вліво відмічався у 36 % хворих за рахунок паличкоядерних нейтрофілів, у 38 % хворих – за рахунок сегментоядерних нейтрофілів.

Прискорення ШОЕ відмічалось лише у 28,6 % дітей.

Зміни клінічного аналізу крові у дітей з негативним С-реактивним білком, $M \pm m$

Показник ЗАК		Підвищення	Норма	Зниження
Тенденція відносно вікової норми				
Лейкоцити		(4,08±2,86) %	(93,88±3,46) %	(2,60±1,82) %
Лейкоцитарна формула	Еозинофіли	(6,12±3,46) %	(79,59±5,82) %	(12,99±3,86) %
	Паличкоядерні нейтрофіли	(36,73±6,96) %	(61,22±7,03) %	(5,19±2,55) %
	Сегментоядерні нейтрофіли	(38,75±7,03) %	(51,02±7,22) %	(9,09±3,30) %
	Лімфоцити	(12,24±4,37) %	(65,31± 6,87) %	(35,06±5,47) %
	Моноцити	0%	(42,86 ±7,14) %	(41,56±5,65) %
ШОЕ		(28,57±7,78) %	(71,43 ±6,52) %	(10,39±3,05) %

Порівнюючи дані дітей обох груп, можна зробити такі висновки. У дітей I групи з позитивним СРБ достовірно частіше відмічався лейкоцитоз ($p \leq 0,001$), зсув формули вліво за рахунок паличкоядерних нейтрофілів ($p \leq 0,01$), та сегментоядерних нейтрофілів ($p \leq 0,01$), а також прискорення ШОЕ ($p \leq 0,001$). Навпаки, у хворих II групи достовірно частіше відмічалися нормальні показники лейкоцитів ($p \leq 0,001$) та ШОЕ ($p \leq 0,001$).

Все це може свідчити про взаємозв'язок синтезу гострофазових білків сироватки та продукцією нейтрофілів у крові, а також прискоренням ШОЕ за рахунок диспротеїнемії.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Особливістю С-реактивного білка є те, що його синтез, який відбувається в печінці, починається лише під впливом запальних факторів. Тому, С-реактивний білок один із найчутливіших і ранніх індикаторів запалення, викликаного бактеріальними інфекціями і імунологічними хворобами. Наш дослід доводить, що С-реактивний білок інформативний, при ГРВІ, ураженнях носоглотки та пневмонії.

Проте, наприклад, Бондаренко М.П., пише, що про концентрацію С-реактивного білка в досліджуваному матеріалі судять по характеру утворення в реакції агрегатів, котрі оцінюють за шкалою від +1 до +4. Ці методи не мають достатньої чутливості, що затруднює співвідношення концентрації СРБ з тяжкістю захворювання. У зв'язку з цим замість СРБ, як маркеру активності запального процесу, виділяють інші білки «гострої» фази запалення і швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) [9]. І ми згодні з цими словами, адже наш дослід показав, що навіть у дітей з гострим перебігом інфекційних захворювань, С-реактивний білок може не змінюватися. Ось, наприклад: хлопчик (Горбенко Богдан), чотирьох років, якому було діагностовано: ГРВІ, ринофарингіт та пневмонію. З анамнезу хвороби, відомо, про тяжкий перебіг захворювання, дитина лікувалася стаціонарно 23 дні. Проте С-реактивний білок був негативний, як на початку захворювання, так і в кінці.

На відміну від попередніх авторів, Г. Р. Акопян, Є. М. Бардяк, В. В. Вельков та інші вважають, що С-реактивний білок є чутливим індикатором інфекції [2, 5, 12]. При цьому найбільш високі рівні СРБ спостерігаються при бактеріальних інфекціях (30-35 мг/л в 80-85% випадків гострої бактеріальної інфекції). Вірусні інфекції також супроводжуються збільшенням рівня СРБ, однак не більше 20 мг/л. При цьому за змістом СРБ не можна проводити диференційний діагноз між бактеріальною та вірусною інфекцією. Відсутність або недостатнє зниження рівня СРБ в післяопераційному періоді

є ознакою ускладнення (інфекція, інфаркт) більш значущим, ніж лейкоцитоз, зсув формули вліво, прискорене ШОЕ, підвищена температура [22, 25, 45].

В підтвердження цього, нами під час дослідження було виявлено, що кількість днів перебування у стаціонарі була більшою у дітей I групи з позитивним С-реактивним білком, що може свідчити про бактеріальну етіологію захворювань або наявність бактеріальних ускладнень [31, 70].

Ми довели, що чим пізніше була госпіталізована дитина, тим більша ймовірність бактеріальних ускладнень, і тим вища концентрація С-реактивного білка в сироватці крові. Що співпадає з даними [66, 68].

Також, було виявлено, що діти які приймали антибіотики до госпіталізації, мали позитивний С-реактивний білок на початку захворювання. Даний факт підтверджує загальноприйнятту точку зору, стосовно того, що при захворюваннях бактеріальної етіології чи мікс-інфекції, білки гострої фази запалення продукуються значно швидше і в більшій кількості, ніж при захворюваннях вірусної етіології [5, 26, 48].

У дітей I групи з позитивним СРБ достовірно частіше відмічався лейкоцитоз ($p \leq 0,001$), зсув формули вліво за рахунок паличкоядерних нейтрофілів ($p \leq 0,01$), та сегментоядерних нейтрофілів ($p \leq 0,01$), а також прискорення ШОЕ ($p \leq 0,001$). Навпаки, у хворих II групи достовірно частіше відмічалися нормальні показники лейкоцитів ($p \leq 0,001$) та ШОЕ ($p \leq 0,001$).

Все це може свідчити про взаємозв'язок синтезу гострофазових білків сироватки та продукцією нейтрофілів у крові, а також прискоренням ШОЕ за рахунок диспротеїнемії. Наведені дані мають підтвердження в роботах Білоглазова В. А., Велькова В. В. та інших [7, 13, 26].

ВИСНОВКИ

1. Була доведена пряма залежність між кількістю днів перебування хворих в стаціонарі та значенням С-реактивного білка. $(65,63 \pm 8,53)$ % дітей, які лікувалися стаціонарно довше 7 днів були з позитивним С-реактивним білком.
2. Виявлений вплив призначення антибіотикотерапії на догоспітальному етапі на продукцію СРБ. А саме, з анамнезу було виявлено, що 24 $(31,17 \pm 5,31)$ % дитини отримували антибіотик амбулаторно, із них 20 $(83,33 \pm 7,77)$ % хворих були з позитивним С-реактивним білком.
3. Встановлена залежність, між показниками ШОЕ, лейкоцитів та нетрофілів крові та значеннями С-реактивного білка. У дітей I групи з достовірно частіше відмічався лейкоцитоз ($p \leq 0,001$), зсув формули вліво за рахунок паличкоядерних нейтрофілів ($p \leq 0,01$), та сегментоядерних нейтрофілів ($p \leq 0,01$), а також прискорення ШОЕ ($p \leq 0,001$). Навпаки, у хворих II групи достовірно частіше відмічалися нормальні показники лейкоцитів ($p \leq 0,001$) та ШОЕ ($p \leq 0,001$).
4. Достовірно частіше у дітей з пневмоніями в крові С-реактивний білок був позитивним, що свідчить про їх бактеріальну етіологію ($p \leq 0,001$) та навпаки, у всіх дітей з менінгітом 100 % С-реактивний білок сироватки крові був негативним, що можна пояснити вірусною етіологією запалення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдеев С. Н. Роль С-реактивного белка в диагностике бактериальной инфекции и пневмонии у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова, П. А. Зубаирова, А. Г. Чучалин // Пульмонология. - 2010. — № 2. - С.49-55.
2. Акопян Г. Р. Роль С-реактивного белка при диагностировании сепсиса / Г. Р. Акопян, М. И. Егиазарян // Инфекционный контроль. — 2009. — № 2. — С.11-15.
3. Андриевская Е. М. Прогностическое значение определения уровня высокочувствительного С-реактивного белка у женщин с артериальной гипертензией / Е. М. Андриевская, А. Я. Ивлева, Е. С. Минина, О. Е. Лагутина // Кардиология. — 2011. — т.51, № 8. — С.32-38.
4. Байракова Ю. В. Динамика С-реактивного белка в процессе шунтирования коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца / Ю. В. Байракова, Я. В. Казачек, О. В. Груздева и др. // Клиническая лабораторная диагностика. — 2013. — № 3. — С.3-6.
5. Бардяк Є. М. С-реактивний білок у сечі як маркер загострення хронічного пієлонефриту у хворих із гемобластозами / Є. М. Бардяк // Архів клінічної медицини (дар). — 2012. — № 2. — С.22-24.
6. Безруков Л.О. Высокий уровень интерлейкинов-6 и -8 та С-реактивного білка як показник наявності у новонародженої дитини генералізованої інфекції // Перинатология и педиатрия. — 2007. — № 3. — С. 15.
7. Белоглазов В. А. Антиэндоксинный иммунитет и С-реактивный белок у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких с различным иммунным ответом на эндотоксин грамотрицательной флоры / В. А. Белоглазов, М. Т. Али, А. И. Гордиенко // Імунологія та алергологія (в дар). — 2011. — № 4. — С.53-57.
8. Большова О. В. Рівень С-реактивного білка в плазмі крові молодих дорослих із соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві / О. В. Большова, Т. О. Ткачова, О. А. Вишневська // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2016. — № 4. — С.9-12.

9. Бондаренко М.П. Діагностична цінність С-реактивного білка в неонатальній практиці / М. П. Бондаренко, І. Ю. Орловська, М. Ю. Бондаренко, Т. М. Антоненко // Здоров'є ребенка. — 2010. — № 32(23). — С. 108-112.
10. Бутов Д. О. Асоціація поліморфізмів генів гострофазових показників у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / Д. О. Бутов, О. С. Шевченко, Г. Л. Степаненко // Інфекційні хвороби. — 2015. — № 4. — С.51-53.
11. Вашакидзе З. С. С-реактивный белок как провоспалительный маркер при фибрилляции предсердий / З. С. Вашакидзе // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. — 2011. — № 4. — С.65-69.
12. Вельков В. В. С-реактивный белок - "золотой маркер", многозначительный и незаменимый / Вельков В. В. // Кардиолог. — 2006. — № 2. — С. 69–80.
13. Вельков В. В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике / В. В. Вельков // Лабораторна діагностика. — 2010. — № 2. — С.39-76.
14. Владимирова С. Г. С-реактивный белок как маркер тяжести инфекционного процесса у больных острым миелоидным лейкозом при нейтропении / С. Г. Владимирова, Л. Н. Тарасова, О. Ю. Скольская, В. В. Черепанова // Терапевтический архив. — 2013. — т.85, № 11. - С.34-40.
15. Глушко Л. В. С-реактивный білок: діагностичні та прогностичні перспективи визначення в плазмі/сироватці крові й інших біологічних рідинах організму / Л. В. Глушко, Н. М. Коваль, Н. М. Повелко // Клініч. імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2010. — № 7. — С. 58–61.
16. Гончарова О. А. С-реактивный протеїн як реактант гострої фази у жінок з автоімунним тиреоїдитом / О. А. Гончарова // Одеський медичний журнал. — 2009. — № 6. — С.47-49.
17. Гордіна М. А. Вплив корекції гіповітамінозу "Д" на рівень С-реактивного білка та вміст цитокінів у хворих на ішемічну хворобу серця / М. А. Гордіна // Буковинський медичний вісник. — 2013. — т.17, № 4. — С.45-49.

18. Дегтярёва О. В. Сывороточный неоптерин и С-реактивный белок у больных с разными клиническими вариантами острого коронарного синдрома / О. В. Дегтярёва, О. В. Петюнина // Украин. терап. ж. — 2008. — №1. — С. 41-44.
19. Демихова, Н. В. С-реактивный белок и функция эндотелия при хронической сердечной недостаточности в динамике лечения / Н. В. Демихова, В. Г. Псарева // Проблеми сучасної медичної науки та освіти (в дар). — 2009. — № 3. — С.25-28.
20. Игитова М. Б. Клинико-диагностическое значение С-реактивного белка как маркера системного воспалительного ответа при беременности / М. Б. Игитова, Г. В. Сердюк, А. П. Момот, Е. Н. Воробьева // Клиническая лабораторная диагностика. — 2009. — № 6. — С.3-8.
21. Иванова Л. А. До питання діагностики сепсису у немовлят / Л. А. Иванова // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина (в дар). — 2015. — т.У, № 4. — С.74-78.
22. Клименко М. О. С-реактивный білок як маркер перебігу хронічних запальних захворювань / М. О. Клименко, М. О. Шелест // Медицина сьогодні і завтра (Дар). — 2013. — № 1. — С.76-80.
23. Ковалев Г. А. Влияние криоконсервированной сыворотки кордовой крови на системные проявления воспаления на модели холодовых ран / Г. А. Ковалев, И. О. Ищенко, Л. Н. Тыныныка и др. // Проблемы криобиологии. — 2017. — т.27, № 1. — С.71-80.
24. Королёва О. С. Биомаркёры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления / О. С. Королёва, Д.А Затейщиков // Фарматека. — 2007. — №8. — С. 30–36.
25. Коломаченко В. І. Системна запальна відповідь після операцій на кульшовому суглобі: порівняння спінальної анестезії та комбінації спінальної анестезії з паравертебральною блокадою / В. І. Коломаченко, В. С. Фесенко // Медицина невідкладних станів. — 2016. — № 8. — С.111-115.
26. Колоскова О.К. Клінічні та окремі імунологічні фактори ризику генералізованих інфекційно-запальних процесів у новонароджених /

- О. К. Колоскова, Л. О. Безруков, Т. М. Білоус, Р. І. Гончарук // Актуальная инфектология.— 2014.— №4(5).— С.22-26.
27. Копица, Н. П. Роль С-реактивного белка в стратификации кардиоваскулярного риска у больных с острым коронарным синдромом:оправдаются ли надежды клиницистов? / Н. П. Копица, Е. И. Литвин // Український терапевтичний журнал. — 2013. — № 4. — С.13-17.
28. Кравченко А. Я. Роль цитокинов в развитии и течении сердечной недостаточности / А. Я. Кравченко, Ю. М. Черняева // Клиническая медицина. — 2013. — т.94, № 10. — С.11-16.
29. Литвинець Є. А. Дослідження рівня С-реактивного білка у хворих на хронічний бактеріальний простатит та його діагностичне значення / Є. А. Литвинець, А. Кабіру // Здоровье мужчины. — 2018. — № 1. — С.85-87.
30. Ліснянська І. С. Прозапальні цитокіни та С-реактивний білок:діагностичні перспективи визначення у сечі хворих на хронічний пієлонефрит / І. С. Ліснянська, Р. І. Яцишин // Лікарська справа. Врачебное дело. — 2013. — № 4. — С.66-71.
31. Ліснянська І. С. Одночасний моніторинг С-реактивного білку у крові і сечі — новий напрямок в діагностиці і прогнозуванні захворювань нирок / І. С. Ліснянська, Р. І. Яцишин, Н. М. Коваль та ін. // Український журнал нефрології та діалізу (в дар). — 2011. — № 3. — С.31-33.
32. Лоскутов А. Л. Маркери активного запалення у хворих на хронічний бронхіт у сполученні з інсулінорезистентністю / А. Л. Лоскутов, І. В. Лоскутова, Л. М. Іванова // Український медичний альманах. — 2012. — т.15, № 2. — С.87-90.
33. Макаренко В.В. Определение С-реактивного белка в плазме капиллярной крови при терапии острых инфекционных заболеваний легких / В. В. Вавилихина, Н. Ф. Макаренко, Т. Н. Кастрикина, С. А. Ельчанинова // Клиническая лабораторная диагностика. — 2011. — № 6. — С.14-16.
34. Малахова С. М. Патогенетичний підхід до лікування атеросклерозу у хворих із високим кардіоваскулярним ризиком / С. М. Малахова // Ліки України. — 2009. — № 4. — С.128-130.

35. Матузок О. Е. Зв'язок високочутливого С-реактивного білка з показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на інфаркт міокарда / О. Е. Матузок, Л. М. Яковлева, В. Й. Целуйко // Международный медицинский журнал. — 2016. — т.22, № 3. — С.5-10.
36. Милютина О. В. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий / О. В. Милютина, Е. Н. Чичерина // Российский кардиологический журнал. — 2011. — № 1. — С.71-73.
37. Михайлович В. В. С-реактивный білок у хворих на гострий апендицит / В. В. Михайлович // Харківська хірургічна школа (Дар). — 2009. — № 2.2. — С.172-175.
38. Михайловська Н. С. Нейрогуморальні та імунозапальні порушення у хворих Q-інфаркт міокарда з метаболічним синдромом / Н. С. Михайловська // Проблеми ендокринної патології. — 2014. — № 2. — С.30-35.
39. Міщенко Л. А. Значення нових факторів серцево-судинного ризику у хворих на гіпертонічну хворобу з атеросклеротичним ураженням сонних артерій / Л. А. Міщенко // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. — 2012. — № 2. — С.27-33.
40. Наумов А. В. С-реактивный белок / А. В. Наумов, Л. Т. Арцименя, Е. Ю. Биндич, Н. В. Наумова // Журн. Гроднен. гос. мед. ун—та. — 2010. — № 4. — С. 3–11.
41. Перцева Т.О. Клінічні та імунологічні особливості патології нижніх дихальних шляхів в епідемічний період / Т. О. Перцева, Т. В. Кіреєва, К.О. Белослудцева // Медичні перспективи. — 2010. — Т. 15, № 2. — С. 4-10.
42. Попов С. В. Юсак Л.А., Богданова А.В. Диагностическое значение гематологических индексов и рассчитываемых показателей у новорожденных детей с инфекционными заболеваниями / С. В. Попов, Л. А Юсак, А. В. Богданова // Современная педиатрия. — 2005. — № 1. — С. 191-194.
43. Потеемина Т. Е., Ляляев В. А., Кузнецова С. В. Системные изменения в организме при воспалении. Хроническое воспаление. — Н. Новгород: изд—во НижГМА, 2010. — 33 с.

44. Титов В. Н. Диагностическое значение повышение уровня С-реактивного белка «в клиническом» и «субклиническом» интервалах // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – №6. – С. 3–10.
45. Титов В. Н. С-реактивный белок — тест нарушения «чистоты» межклеточной среды организма при накоплении «биологического мусора» большой молекулярной массы // Клин. лаб. диагностика. — 2008. — № 2. — С. 3-14.
46. Угличев А. П. С-реактивный белок в диагностике различных заболеваний / А. П. Угличев // Поликлиника. – 2007. – № 6. – С. 64-65.
47. Шостакович-Корецкая Л. Р. Диагностическое значение определения С-реактивного белка в сыворотке крови / Л. Р. Шостакович-Корецкая, В. В. Маврутенков // Укр. мед. часопис. – 2005. – № 1. – С. 125-128.
48. Cals J. W. Point-of-care C-reactive protein testing and antibiotic prescribing for respiratory tract infections: a randomized controlled trial / J. W. Cals [et. al.] // Ann. Fam. Med. – 2010. – Vol.8. – № 2. – P. 124-133.
49. Carlucci F. Lack of effect of a single injection of human C-reactive protein on murine lupus or nephrotoxic nephritis / F. Carlucci [et. al.] // Arthritis Rheum. – 2010. – Vol. 62. – №1. – P. 245-249.
50. Ciubotaru I. Production of modified C-reactive protein in U937-derived macrophages / I. Ciubotaru, L. A. Potempa, R. C.Wander // Exp. Biol. Med. (Maywood). – 2005. – Vol. 230. – № 10. – P. 762-770.
51. Delhaye C. Long-term prognostic value of preprocedural C-reactive protein after drug-eluting stent implantation / C. Delhaye [et. al.] // Am. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 105. – № 6. – P. 826-832.
52. Devaraj S. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis / S. Devaraj, U. Singh, I .Jialal // Clin. Chem. – 2009. – Vol. 55. – № 2. – P. 229-238.
53. Eisenhardt S. U. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein on activated platelets localizes inflammation to atherosclerotic plaques / S. U. Eisenhardt [et. al.] // Circ. Res. – 2009.– Vol. 105. – № 2. – P. 128-137.

54. Eisenhardt S. U. C-reactive protein: how conformational changes influence inflammatory properties / S. U. Eisenhardt [et. al.] // *Cell Cycle*. – 2009. – Vol. 8. – № 23. – P. 3885-3892.
55. Fujii H. C-reactive protein alters antioxidant defenses and promotes apoptosis in endothelial progenitor cells / H. Fujii [et. al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26. – № 11. – P. 2476-2482.
56. Heslop, C. L. Myeloperoxidase and C-reactive protein have combined utility for long-term prediction of cardiovascular mortality after coronary angiography / C. L. Heslop, J. J. Frohlich, J. S. Hill // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – № 11. – P. 1102-1109.
57. C. Jankorich C-reactive protein and cytokines in the diagnosis of neonatal sepsis / C. Jankorich, D. Veljkovich, S. Pasic [et al.] // *Med. Pregl.* — 2006. — Vol. 56, № 11–12. — P. 545–549.
58. Ji S. R. C-reactive protein activates endothelial cells via interaction with lipid raft microdomains / S. R. Ji [et. al.] // *FASEB J.* – 2009. – Vol. 23. – № 6. – P. 1806-1816.
59. Ji S. R. Effect of modified C-reactive protein on complement activation: a possible complement regulatory role of modified or monomeric C-reactive protein in atherosclerotic lesions / S. R. Ji [et. al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26. – № 4. – P. 935-941.
60. Ji S. R. Cell membranes and liposomes dissociate C-reactive protein (CRP) to form a new, biologically active structural intermediate: mCRP(m) / S. R. Ji [et. al.] // *FASEB J.* – 2007. – Vol. 21. – № 1. – P. 284-294.
61. Jialal I. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis / I. Jialal, S. Devaraj, S.K. Venugopal // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 44. – № 1. – P. 6-11.
62. King D. E. Magnesium intake and serum C-reactive protein levels in children / D.E. King [et. al.] // *Magnes. Res.* – 2007. – Vol. 20. – № 1. – P. 32-36.
63. King D. E. Dietary magnesium and C-reactive protein levels / D. E. King [et. al.] // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2005. – Vol. 24. – P. 166–171.

64. Koike T. Human C-reactive protein does not promote atherosclerosis in transgenic rabbits / T. Koike [et. al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – № 21. – P. 2088-2094.
65. Role of procalcitonin, C-reactiveprotein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of neonatal sepsis / E. Kocabas, A. Sarikcioglu, N. Aksaray [et al.] // *Turk. J. Pediatr.* — 2007. — Vol. 49, № 1. — P. 7–20.
66. The course of C-reactiveprotein response in untreated upper respiratory tract infection / H. Melbye, D. Hvidsten, A. Holm et al. // *Br Gen Pract* . — 2005. — Vol. 55, № 510. — P. 55.
67. Newman T. B. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborn at risk for sepsis // T. B. Newman, K. M. Puopolo, S. Wi [et al.] // *Pediatrics*. — 2010. — Vol. 126. — P. 903–909.
68. Rasmussen F. High-sensitive C-reactiveprotein is associated with reduced lung function in young adults / F. Rasmussen [at al.] // *Eur. Respir. J.* – 2009. – V. 33. – P. 382–388.
69. Peisajovich A. C-reactiveprotein at the interface between innate immunity and inflammation / A. Peisajovich, L. Marnell, C. Mold, T. W. Du Clos // *Expert. Rev. Clin.Immunol.* – 2008. – Vol. 4, № 3. – P. 379–390.
70. Ruiz-González A. C-reactiveprotein and other predictors of poor outcome in patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / Ruiz-González A., Lacasta D., Ibarz M, Martínez-Alonso M, Falguera M, Porcel J. // *Respirology*. 2008 Nov;13(7):102-33.
71. Verma S., Szmitko P.E., Yeh E.T. C-reactiveProtein Structure Affects Function // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 1914-1917.
72. Wael, Rumaneh Plasma lever of high-sensitive C-reactiveprotein in patients with acute myocardial infarction and arterial hypertension / R. Wael // *Архів клінічної медицини (дар)*. — 2017. — № 1. — С.21-23.
73. Wouters, E. F. M. The systemic face of airway diseases: the role of C-reactiveprotein]/ E. F. M. Wouters // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27, № 5. – P. 877–878.