

ЧУТКОЕ РЕАГИРОВАНИЕ

Авторы:



Антон Валерьевич Ершов,
профессор кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»



Василиса Дмитриевна Сурова,
студент ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК КАК МАРКЕР ВОСПАЛЕНИЯ

В настоящее время С-реактивный белок (СРБ, C-reactive protein) – один из ведущих критериев, позволяющих оценить степень воспаления при новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. СРБ зарекомендовал себя как «эталонный» лабораторный маркер выраженности иммунного ответа на воспаление, тканевое повреждение и инфекционную альтерацию. СРБ относится к неспецифическим острофазным белкам воспаления и является неотъемлемой частью гуморального звена иммунного ответа: один участок СРБ связывается с фосфохолином – гидрофобным компонентом клеточных мембран, а другой отвечает за связывание рецепторов и C1q-компонента с активацией классического каскада комплемента [1]. Из этого следует, что одним участком СРБ распознает чужеродные агенты, а другим – способствует привлечению к ним клеток иммунной системы. СРБ также связывается с Fc-рецепторами, способствуя усилению фагоцитоза [2].

РОЛЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА

СРБ относится к суперсемейству консервативных белков пентраксинов [2], включающих также сывороточный белок амилоидного Р-компонента (SAP) и женский белок (FP). Для данной группы характерно наличие радиальной симметрии пяти мономеров, нековалентно связанных между собой, образующих кольцо вокруг центральной поры, и Са-зависимое связывание с лигандами [2]. СРБ имеет две изоформы: нативную и мономерную [3]. Нативная изоформа СРБ (нСРБ) синтезируется главным образом гепатоцитами под действием провоспалительных факторов (интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-1β, фактора некроза опухолей-α (ФНО-α), интерферона-γ и трансформирующего фактора роста-β) и содержится преимущественно в плазме [3]. К настоящему времени накоплены данные о том, что С-реактивный белок (в частности его мономерная форма) в кровотоке может связываться с клеточными элементами крови [4]. Так, J. Habersberger и соавт. выявили мономерную изоформу СРБ на циркулирующих в крови микрочастицах у пациентов с острым инфарктом миокарда [5], а ученые О. А. Гусева, И. С. Мельников и соавт. обнаружили, что С-реактивный белок присутствует на внешней клеточной мембране до 90% циркулирующих в крови моноцитов и до 10% лимфоцитов, в то время как тромбоциты и эритроциты на своей поверхности СРБ не несут [4].

Для индукции противовоспалительной направленности процесса необходим переход пентамерной формы СРБ в мономерную. Моно-

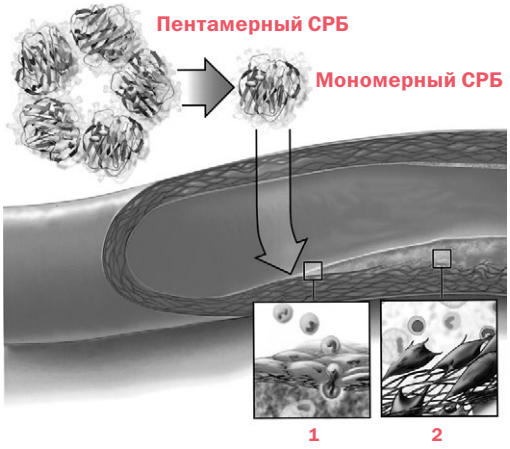


Рис. 1. Переход СРБ из пентамерной формы в мономерную приводит к адгезии нейтрофилов (1), активации эндотелия и продукции цитокинов (2) (по В.В. Белькову)[2]

мерный СРБ (мСРБ) образуется при необратимой диссоциации нативной формы на 5 отдельных мономеров в зоне воспаления (рис. 1) [2]. Есть данные о том, что некоторые клетки сосудов способны самостоятельно продуцировать мономерную форму СРБ, например, гладкомышечные клетки коронарных артерий. При электрофорезе мономерная форма С-реактивного белка обладает большей подвижностью и сниженной растворимостью в сравнении с нативным СРБ [3]. Лигандами этой формы С-реактивного белка являются фосфоэтаноламин и фосфохолин, присутствующие в С-полисахаридах многих бактериальных и грибковых клеток. При повреждении клеток самого макроорганизма внутренний компонент их мембран – фосфатидилхолин, обнажается, и также становится местом связывания мономерной формы СРБ [6]. Помимо этого, мСРБ стимулирует нейтрофилы, моноциты и тромбоциты к провоспалительной активности [6]. Мономерная форма СРБ вызывает экспрессию молекул адгезии эндотелиоцитами, ускоряет агрегацию тромбоцитов, активирует Т- и В-лимфоциты, стимулирует ксантомные клетки, усиливает секрецию серотонина и модулирует метаболизм арахидоновой кислоты [7]. Так, мСРБ становится одним из значимых регуляторов иммунного ответа при инфекционных, аутоиммунных и аллергических процессах.

ВОПРОС КОНЦЕНТРАЦИИ

Определение концентрации мономерной формы СРБ в клинической практике невозможно, поскольку отсутствуют унифицированные методы и доступные тест-системы для определения его уровня в крови [3]. В отличие от нативной формы СРБ – определение ее концентрации в крови – ценный показатель наличия воспаления. Ключевым элементом, определяющим концентрацию СРБ, является не сам инфекционный агент или продукты его жизнедеятельности, а объем пораженной ткани и степень выраженности воспалительной реакции, проявляющейся в наработке таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО-α и др., которые оказывают стимулирующее воздействие на синтез СРБ гепатоцитами [8]. Важно отметить, что повышение уровня СРБ отражает не только наличие острого воспаления, но и сопровождает многие хронические заболевания, связанные с деструкцией тканей, например, ревматоидный артрит, подагру, атеросклероз, ишемическую болезнь сердца, хронические заболевания почек и органов ЖКТ (например, болезнь Крона), хроническую ишемию головного мозга и др. [9–14]. При злокачественном росте и реакции отторжения трансплантированного органа также отмечается нарастание уровня СРБ, связанное с прогрессированием воспалительной реакции [15].

Важно понимать, что при хроническом воспалении вне стадии обострения наблюдается незначительное увеличение концентрации СРБ относительно контрольных величин (до 40 мг/л), а хроническое асептическое воспаление характеризуется повышением уровня СРБ не более 20 мг/л [2]. Для заболеваний неострого характера был разработан специальный высокочувствительный метод с латексным усилением «hsСРБ» (hs – high sensitive), позволяющий измерять концентрацию СРБ в пределах 0,06–10 мг/л [1]. Этот же метод используют повсеместно в клинической практике, в том числе для прогнозирования риска развития дальнейших сосудистых заболеваний при кардиологической патологии, ревматических заболеваниях и метаболическом синдроме.

При остром воспалении концентрация СРБ возрастает уже через 4–6 часов после начала патологического процесса и в зависимости от типа реагирования иммунной системы достигает максимума в течение 48–72 часов [6]. В зависимости от патогенного фактора увеличение концентрации СРБ значительно варьирует и может достигать 300 мг/л и более, особенно при тяжелых генерализованных инфекциях, ожогах и др. [7].

Таблица 1. Интерпретация результатов исследования СРБ [6]

Концентрация СРБ, мг/л	Клиническая интерпретация
0,8–3,0	Нормальная концентрация (у ряда лиц до 10 мг/л)
2–10	«Метаболическое» воспаление (при атеросклерозе, сахарном диабете 2-го типа)
10–25	Диагностически малозначимое значение Не исключает инфекцию при остром непродолжительном течении заболевания Требуется повторный анализ спустя несколько часов Уровень СРБ должен быть ниже этих значений при предшествующем лечении антибиотиком
25–50	Клинически малозначимая инфекция (или бактериальная, или вирусная)
50–100	Клинически значимая (среднетяжелая, тяжелая) инфекция
> 100	Вероятность генерализованной инфекции (бактериальной, вирусной)

Исторически С-реактивный белок был обнаружен у больных крупозной пневмонией как фактор сыворотки крови, преципитирующий с С-полисахаридом бактерии *Streptococcus pneumoniae*, в 1930 г. учеными В. Тиллеттом и Т. Франсисом (W. S. Tillett, Th. Francis) [6]. До сих пор С-реактивный белок остается неотъемлемым компонентом в диагностике и мониторинге пневмонии. Совместно с другими лабораторными показателями он позволяет проводить дифференциальную диагностику вирусной и бактериальной инфекции, производить оценку тяжести пневмонии, прогнозировать развитие ранних и поздних осложнений и анализировать эффективность этиотропной терапии (таблица 1) [6]. Индивидуально показатель СРБ отражает только динамику воспаления: или прогресс, или регресс. Ценность СРБ, главным образом, заключается в его реактивности, благодаря которой возможно идентифицировать воспалительную реакцию намного раньше – за несколько суток до развития типичных клинических и лабораторных проявлений острого процесса.

Уровень СРБ может быть «фоново» повышен в ряде случаев: при курении и хронических заболеваниях легких ввиду наличия даже незначительного объема воспаления; при гормональном дисбалансе; при беременности, когда наблюдается постепенное увеличение концентрации СРБ до 20 мг/л [6]. Значения СРБ колеблются в зависимости от степени выраженности метаболического синдрома. Основной вклад в повышение С-реактивного белка при метаболическом синдроме вносит увеличение объема абдоминального жира, который способствует росту концентрации провоспалительных цитокинов в крови. Стоит отметить, что поскольку СРБ синтезируется в гепатоцитах, то вирусиндуцированное, спровоцированное токсинами, разрастанием соединительной ткани повреждение печени может снизить синтетическую функцию печени, что клинически будет также выражаться в более низком уровне СРБ при воспалении [16]. В связи с этим ряд авторов считает, что повышение печеночных трансаминаз ассоциируется с более тяжелым течением коронавирусной инфекции [17, 18]. По мнению Q. Cai и соавт., у госпитализированных в стационар больных COVID-19 отмечается более высокий риск лекарственного поражения печени, особенно за счет применения лопинавира и ритонавира, которые повышают вероятность возникновения медикаментозного гепатита в 4 раза, а также маскируют более тяжелое течение новой коронавирусной инфекции (из-за сниженного синтеза СРБ и недооценки тяжести генерализованного воспаления) [19].

Для дифференциальной диагностики пневмонии с обострением хронических заболеваний легких – хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА), используют следующие пороговые значения концентрации СРБ: 33 мг/л для ХОБЛ (большее значение свидетельствует о пневмонии) и 48 мг/л для БА и осложнений, связанных с ней [6].

Согласно результатам, полученным отечественными учеными, диагностически значимый пороговый уровень С-реактивного белка при пневмонии равен 50 мг/л [20, 21], а у пациентов с хронической сердечной недостаточностью –

28,5 мг/л, поскольку кардиогенная симптоматика может завуалировать развитие пневмонии [22, 23]. Такие факторы, как нарушения коронарного кровообращения и сердечного ритма (мерцательная аритмия), повышают базовые уровни СРБ [24, 25]. В связи с этим клиницисты сильно ограничены в диагностике острого воспаления у людей с хроническими заболеваниями, когда уровень базового СРБ неизвестен (в подавляющем большинстве случаев данная проблема решается периодическим обследованием пациентов на определение уровня индивидуального (базового) СРБ). Базовый уровнень СРБ – это тот уровень, который стабильно определяется у практически здоровых лиц и у пациентов при отсутствии острого воспаления или вне обострения хронического заболевания.

Уровень СРБ в крови > 100 мг/л является показанием к срочной госпитализации пациента, а концентрация СРБ более 150 мг/л служит признаком тяжелого течения пневмонии и неблагоприятного прогноза [6]. Согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 10 от 8.02.2021), уровень > 10 мг/л соответствует среднетяжелому течению коронавирусной инфекции, а уровень > 40 мг/л – крайне тяжелому [26].

В своем исследовании L. Wang соотносил концентрацию СРБ на ранней стадии COVID-19 с объемом поражения легких и тяжестью течения заболевания [27]. При госпитализации пациентов он собирал информацию об уровне СРБ и измерял диаметр наибольшего поражения легких с помощью компьютерной томографии (КТ) легких. В зависимости от степени тяжести заболевания обследуемые были разделены на 4 группы: легкую, умеренную, тяжелую и критическую. Было выяснено, что уровень СРБ и диаметр самого крупного поражения легких увеличивались с прогрессированием заболевания. Уровень СРБ положительно коррелировал с поражением легких и тяжелым течением заболевания (коэффициент корреляции – 0,873, p=0,001) (рис. 2). Исследование H. Matsumoto и соавт. подтверждает результаты наблюдения L. Wang – ученый также отметил корреляцию роста уровня СРБ и увеличение диаметра самого крупного поражения легких при коронавирусной инфекции [28].

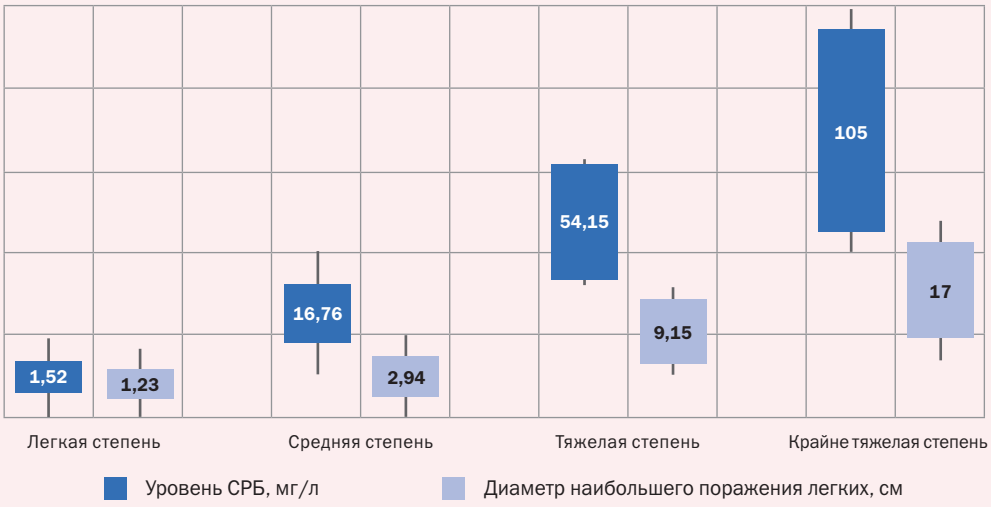
Группа исследователей из Канадского Института медицинских исследований (Canadian Institutes of Health Research) утверждает, что уровни С-реактивного белка у выздоровевших и умерших пациентов значительно разнятся на момент обращения за медицинской помощью и могут служить потенциальным маркером для прогноза заболевания [29]. Целью их исследования было определение маркеров воспаления как предикторов летального исхода в течение 28 дней. Авторы выяснили, что при достижении концентрации СРБ 78,4 мг/л и выше наблюдалось абсолютное увеличение смертности на 15,6% [29].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ

Помимо СРБ в клинической практике решающее значение имеют еще два показателя: отношение абсолютных значений нейтрофилов к лимфоцитам (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) и отношение лимфоцитов к общему числу лейкоцитов (lymphocyte to white blood cells, L/WBC) [29]. Значительный рост уровня нейтрофилов связан с повышенной секрецией ИЛ-6 и ФНО-α, что наблюдается чаще всего при бактериальной инфекции и/или повреждении собственных тканей. Он сопровождается синдромом общей воспалительной реакции, который приводит к острому респираторному дистресс-синдрому при воспалении легких. Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов отражает как системную воспалительную реакцию, так и тяжесть основного заболевания, представленную лимфопенией, а также вероятность наличия вирусной инфекции. Аналогично можно использовать соотношение лимфоцитов к общему числу лейкоцитов: лимфопения характеризует тяжесть основного заболевания ввиду истощения системы лимфоцитов, а лейкоциты, которые преимущественно представлены нейтрофилами, свидетельствуют в пользу системной воспалительной реакции. Увеличение NLR > 6,1 сопровождается абсолютным ростом 28-дневной госпитальной смертности на 19,9%. Увеличение показателя L/WBC > 0,127 коррелирует с абсолютным снижением смертности на 17,2% [29]. Важно отметить практическое удобство использования данных показателей: как NLR, так и L/WBC легко доступны для оценки клиницистами в ежедневной практике, поскольку входят в общий анализ крови.

В клинической практике для выявления степени тяжести воспаления широко применяют определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Однако современные исследования де-

Рис. 2. Корреляция уровня СРБ с диаметром наибольшего поражения и степенью тяжести коронавирусной инфекции (по данным исследования L. Wang) [27]



монстрируют более совершенный метод обнаружения и оценки воспаления – он заключается в определении концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови и имеет ряд преимуществ перед определением СОЭ.

Во-первых, на скорость оседания эритроцитов значительное влияние оказывают реологические свойства крови, которые могут изменяться в широком спектре состояний, как патологических, так и физиологических [7]. Например, при лихорадке, диарее, рвоте, гипертермии, кровотечении, когда наблюдается гемоконцентрация, СОЭ возрастает, и клиницист может сделать ошибочный вывод о наличии более выраженной воспалительной реакции, чем есть на самом деле. Наоборот, при гемоделюции, возникающей, к примеру, в ходе водно-электролитной терапии, наблюдается снижение СОЭ, адекватно не отражающее степень воспалительной реакции в организме человека. Такие обстоятельства искусственно обесценивают результаты, полученные при определении СОЭ и, более того, могут привести к ложным клиническим умозаключениям и выводам.

Во-вторых, увеличение СОЭ помимо воспаления обсуловливается еще целым рядом состояний, причем необязательно патологических. Так, курение, характер питания, стресс, беременность, пожилой возраст, а также воздействие ятрогенных факторов (прием антигипертензивных средств, нейролептиков, витамина А, пероральных контрацептивов и др.) приводят к повышению скорости оседания эритроцитов [30, 31].

В-третьих, показатель СОЭ является менее лабильным и, следовательно, менее удобным для динамического мониторинга [32]. СОЭ характеризуется медленным ответом на начало воспаления, показатель достигает максимальных значений через 1–2 недели после факта повреждения и нормализуется в течение нескольких недель, что не соответствует более быстро протекающему разрешению воспале-

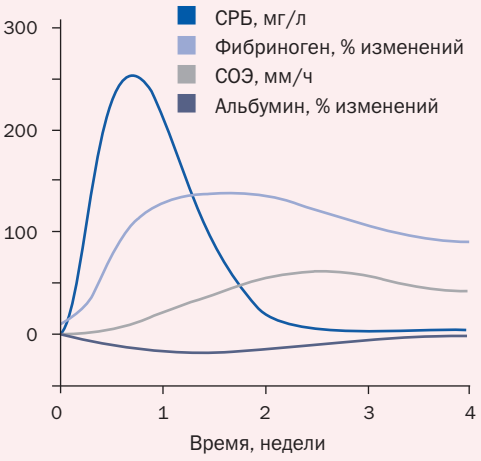


Рис. 3. Динамика изменения СРБ, фибриногена, СОЭ и альбумина в острую фазу воспаления [33]

Таблица 2. Белки острой фазы

Белок острой фазы, его референсные значения	Клетки-продуценты	Факторы инициирования и регуляции синтеза
СРБ < 5 мг/л	Гепатоциты	IL-6 IL-1 ФНО-α
IL-6 0–7 пг/мл	Макрофаги Т- и В-лимфоциты Фибробласты Кератиноциты	Воспаление Травма Бактериальные эндотоксины
IL-1 < 5 пг/мл	Макрофаги Дендритные клетки Клоны Th2 Эндотелиоциты Фибробласты NK Кератиноциты	Бактериальные ЛПС (полигликаны) Цитокины Регуляторные пептиды (лектины) Гематологические сдвиги при инфекции
ФНО-α < 8,1 пг/мл	Клетки иммунной системы Моноциты Макрофаги	Микробы и продукты их метаболизма Цитокины (ИЛ, колониестимулирующие факторы, ИФ)
Фибриноген 1,8–3,5 г/л	Гепатоциты Мегакариоциты Тромбоциты	Тромбин Воспаление Инфекция Эстрогены, беременность
Ферритин 8–143 мкг/л	Гепатоциты Лейкоциты (селезенка, ККМ, миокард, плацента, др.)	ФНО-α ИЛ-1β ИЛ-8 Калликреин
Трансферрин 2–3,6 г/л	Гепатоциты Нейроны	Низкая концентрация Fe в сыворотке Эстрогены Кортикостероиды
Церулоплазмин 300–580 мг/л	Гепатоциты Эпителиоциты легких	Белковый фактор (на уровне иРНК) Y-IF Цитокины
Сывороточный амилоид А < 0,4 мг/л	Гепатоциты Эпителиоциты легких	ИЛ-1
Гаптоглобин 0,3–2 г/л	Гепатоциты Адипоциты Эпителиоциты легких	Гормон роста Инсулин Простагландины Цитокины

	Период полураспада	Основные эффекты
	≈ 19 часов	Активация моноцитов, стимуляция экспрессии молекул адгезии Стимуляция опсонизации микробов и их фагоцитоз Распознавание патогенов Удаление из организма продуктов повреждения собственных тканей
	25 минут	Индукция воспалительных процессов (стимуляция БОФ) Активация иммунной защиты Торможение синтеза ряда провоспалительных цитокинов
	7,5 минут	Стимуляция пролиферации тимоцитов, В-лимфоцитов Активация предшественников цитотоксических лимфоцитов, гранулоцитов и макрофагов Стимуляция синтеза БОФ Пирогенное действие
	15 минут	Стимуляция синтеза других цитокинов в лейкоцитах и эндотелиоцитах Усиление экспрессии молекул адгезии Активация метаболизма арахидоновой кислоты Апоптоз клеток
	2 недели	Свертывание крови Образование фибринового матрикса для репарации
	4 суток	Тканевое депонирование железа Регуляция кроветворения Влияние на синтез андрогенов, глюкокортикостероидов и тиреоидных гормонов
	2 недели	Транспорт ионов железа из гепатоцитов, селезенки, ретикулоцитов Связывание железа
	6 суток	Связывание кислорода Транспорт меди Защита от оксидативного повреждения
		Связывание холестерина
		Связывание HbA, катепсинов B, H, I Пероксидазная активность Транспорт B_{12} Детоксикационная функция



Рис. 4. Классификация белков острой фазы воспаления согласно степени увеличения их концентрации [35]

ния (рис. 3). Это связано с тем, что уровень СОЭ в значительной степени определяется уровнями фибриногена, глобулина и концентрацией иммуноглобулинов, которые не являются исключительно острофазовыми агентами и присутствуют в крови при физиологических состояниях в существенных концентрациях [7]. Эти протеины имеют достаточно продолжительный период полураспада – до нескольких недель, обусловливая длительную регистрацию повышенных значений СОЭ даже на фоне уже разрешающегося воспаления. Тем самым показатель СОЭ редко отображает действительный клинический статус пациента.

Касательно повышения уровня С-реактивного белка – оно происходит уже через 4–6 часов после начала альтерации, то есть в большинстве случаев еще до развития клинических проявлений заболевания. В зависимости от типа реагирования макроорганизма на воспаление СРБ достигает максимального значения, как правило, спустя 48–72 часа [6]. При тяжелом генерализованном воспалении может возрастать в течение короткого времени в 100 и более раз. Период полувыведения СРБ относительно стабилен и непродолжителен в сравнении с другими белками крови – он составляет 19 часов [6]. Благодаря данным характеристикам концентрация СРБ определяется только скоростью его синтеза, которая прямо пропорциональна интенсивности воспалительной реакции [6].

Немаловажную роль играют лабораторно-методические особенности в определении СОЭ, при несоблюдении которых возможно получение ложноположительного результата. Например, стояние пробы с цитратом более 4 часов, стояние пробы на свету, в тепле, под наклоном и т.д. способствуют увеличению скорости оседания эритроцитов [7]. Все эти причины, связанные с трудностью адекватной оценки воспаления при ориентировке на СОЭ, могут привести к ошибочным заключениям и, как следствие, неэффективной терапии.

Несмотря на то, что синтез СРБ не зависит от этиологии воспаления, он остается одним из самых значимых показателей, которые наиболее полно характеризуют состояние организма как целостной системы. Вместе с этим его эффективная оценка в клинической практике возможна лишь в сочетании с другими показателями лабораторных исследований. К ним относятся: определение уровней лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов, определение активности аланинаминотрансферазы,

аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, концентрации ферритина, тропонина, фибриногена, уровня D-димера, протромбинового времени. В отдельных случаях также требуется оценка уровня ИЛ-6, количества Т- и В-лимфоцитов, NT-proBNP [26, 34].

Помимо С-реактивного белка в острой фазе воспалительной реакции принимает участие еще как минимум 25 белков острой фазы (БОФ). Их значение заключается в отграничении очага воспаления, контроле свободнорадикального окисления и оптимизации иммунного ответа при воспалительной реакции. В зависимости от скорости реагирования БОФ можно разделить на 5 групп (рис. 4) [2].

Для понимания интенсивности происходящих патологических процессов в острую фазу воспаления в организме пациента, а также для их динамического мониторинга, необходимо комплексно оценивать значения БОФ, обязательно учитывая тот факт, что один и тот же белок может участвовать в нескольких патологических процессах (таблица 2).

Фибриноген – не только один из важнейших белков свертывания крови, но и источник образования фибринопептидов, которые обладают противовоспалительной активностью [35]. Оценка фибриногена, ответственного за отграничение зоны повреждения от здоровой ткани благодаря выпадению в виде нитей фибрина, целесообразна при исследовании в динамике на протяжении длительного периода времени, а также при четком понимании соотношения процессов гемостаза и отграничения воспалительного очага. Повышенный уровень D-димера наблюдается в ряде состояний, связанных с активацией системы коагуляции: вовлечении сосудистой стенки в патологический процесс, при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, тромбозе глубоких вен, легочной тромбоэмболии, массивных повреждениях тканей, сердечной недостаточности, инфекции, неопластическом синдроме [36]. Являясь продуктом распада фибрина, D-димер только косвенно свидетельствует об интенсивности воспалительной реакции. Тот факт, что С-реактивный белок ускоряет агрегацию тромбоцитов, говорит о прямой корреляции его повышения с увеличением концентрации фибриногена и D-димера [34].

У ферритина, трансферрина, церулоплазмина период полураспада достаточно продолжителен, что делает их непригодными для оценки острого воспаления в отличие от высокой значимости оценки данных показателей в сочетании с уровнем железа и меди при хронических заболеваниях. У таких показателей, как ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО-α, наоборот, слишком короткие периоды полураспада, что требует своевременной диагностики, без возможности отсрочки, что тоже не всегда удобно и, в принципе, возможно.

Таким образом, С-реактивный белок является наиболее подходящим для анализа белком острой фазы воспаления: он отличается быстротой реагирования на повреждение ткани и наличие инфекционного агента, его концентрация повышается до развития большинства клинических симптомов, и у него оптимальный период полураспада, позволяющий оценить действительный клинический статус пациента. Эти характеристики являются весомым доводом для максимального приближения определения СРБ к первичному обращению пациента за медицинской помощью (амбулаторное звено и/или скорая медицинская помощь) с целью оптимизации диагностической и терапевтической тактики.

Таблица 3. Динамика изменения концентрации СРБ и ее клиническая интерпретация у больных ВБП [6]

Концентрация СРБ, мг/л	Интерпретация
Сохранение концентрации СРБ > 100 мг/л на 4-е сутки антибиотикотерапии	Неэффективность проводимой терапии
Рост концентрации СРБ на фоне антибиотикотерапии	Рост риска развития осложнений и смертности
Снижение уровня СРБ менее чем на: 60% от первоначального уровня на 3-и сутки 90% от первоначального уровня на 7-е сутки	Неэффективность антибиотикотерапии
Снижение уровня СРБ менее чем на 25% от первоначального уровня ко 2-му дню лечения и менее чем на 50% – к 4-му дню	Повышение риска 30-дневной летальности

ОБОСНОВАННЫЙ ВЫБОР

Особое внимание необходимо уделить информации, отраженной в докладе Европейской сети по оценке технологий здравоохранения (EUnetHTA) в 2019 году [37]. Согласно представленным данным, экспресс-диагностика уровня СРБ не требует специальной подготовки, поэтому эти тесты целесообразны для применения в первичном звене здравоохранения, необходимо лишь базовое обучение работе с оборудованием и знание, как интерпретировать полученные результаты. Российское исследование также продемонстрировало, что врачи общей практики могут самостоятельно проводить экспресс-диагностику безопасно для пациентов [38]. Внедрение экспресс-тестов на СРБ в рутинную практику врачей первичного звена должно рассматриваться в контексте инициатив по рациональному использованию антибактериальной терапии.

ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА УРОВНЯ СРБ НЕ ТРЕБУЕТ СПЕЦИАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ

Еще одна возможность использования С-реактивного белка заключается в оценке эффективности проводимой терапии: при правильном лечении уровень СРБ снижается уже на 1–2 сутки терапии, на третьи сутки эффективной терапии он должен уменьшиться более чем на 60% [6], на седьмые – более чем на 90% [39]. Наоборот, постепенное нарастание уровня СРБ свидетельствует в пользу неэффективности текущей терапии и прогрессирования воспаления (таблица 3).

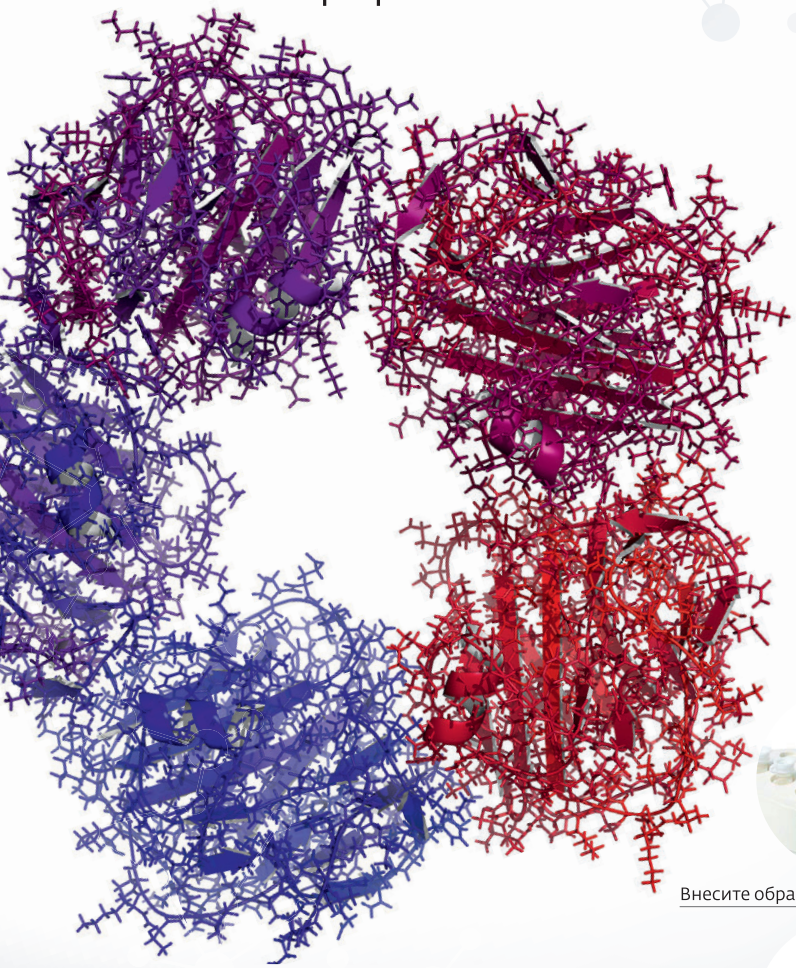
Поскольку самый частый источник системных инфекций – легкие, то около 75% всех антибиотиков назначаются именно для лечения острых респираторных заболеваний [40]. Однако в большинстве случаев терапия оказывается безуспешной ввиду не бактериальной, а вирусной этиологии этих инфекций. Избыточное применение антибиотиков служит основной причиной массового возникновения антибиотикоустойчивых патогенных штаммов, что крайне невыгодно ни с экономической точки зрения, ни с биологической [40]. Поэтому перед принятием решения об антибактериальной и дезинтоксикационной терапии нужно подтвердить присутствие бактериального агента с помощью общего анализа крови, маркеров бактериальной инфекции, наличия специфических характеристик лихорадки, положительного посева мокроты.

При воспалении, вызванном бактериальными и грибковыми микроорганизмами, а также простейшими, уровень прокальцитонина в крови возрастает в течение 6–12 часов вслед за повышением концентрации провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6 и ФНО-α [38]. Пороговым уровнем, обозначающим наличие бактериальной инфекции и указывающим на необходимость начинать антибиотикотерапию, является 0,15 нг/мл [41]. Тем самым использование сочетания одновременного определения прокальцитонина и С-реактивного белка представляется диагностически и клинически перспективным, так как при наличии роста СРБ и значимого увеличения прокальцитонина можно сделать вывод о наличии бактериальной инфекции [39]. Если в клинической картине СРБ будет повышен, а прокальцитонин снижен, либо в пределах нормы, то, скорее всего, данное сочетание лабораторных симптомов будет указывать на отсутствие бактериальной инфекции и, вполне возможно (при наличии определенных симптомов), свидетельствовать о наличии вирусной инфекции.

Подводя итог, необходимо подчеркнуть важность выявления на ранней стадии пациентов с коронавирусной инфекцией с высоким риском перехода заболевания в тяжелую степень [42]. Это значительно сократило бы количество тяжелых случаев протекания болезни, а также летальных исходов, и способствовало бы улучшению эпидемиологической ситуации. Анализируя течение COVID-19, было выяснено, что СРБ значительно повышался на начальной стадии еще до появления морфологических признаков по данным КТ и симптоматической картины, что дает возможность выиграть время и предотвратить критическое состояние пациента. Ежедневное определение СРБ позволит существенно снизить продолжительность антибиотикотерапии, уменьшить частоту развития и тяжесть нежелательных лекарственных реакций, вероятность развития антибиотикорезистентности, а также сократить экономические и медицинские затраты на лечение больных коронавирусной инфекцией. Таким образом, количественное измерение концентраций СРБ, как в воспалительном диапазоне, так и в высокочувствительном, должно стать рутинной практикой современной клинической лабораторной диагностики и значительно расширить возможности превентивной медицины.

C-реактивный белок

Ключевой маркер воспаления



Количественный результат за 3 минуты

Маленький объем образца — всего 5 мкл

Широкий диапазон измерений

Цельная кровь: 8–200 мг/л

Сыворотка/плазма: 5–120 мг/л

Прекрасно подходит при оказании первичной медицинской помощи и для применения в клинических отделениях

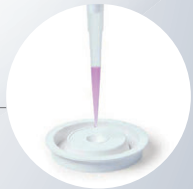
Тест NycoCard CRP откалиброван по референсному препарату ERM®-DA/IFCC

Обеспечение качества в соответствии с требованиями стандарта ISO 13485 и директивы ЕС по проведению диагностики in vitro (98/79/EC)

Простая процедура анализа



Разведите образец



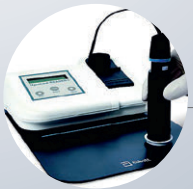
Внесите образец



Внесите конъюгат R2



Внесите раствор для промывки R3



Считайте результат

NycoCard CRP — это быстрый диагностический анализ in vitro для количественного определения концентрации С-реактивного белка (СРБ) в крови человека, позволяющий снизить неопределенность диагностики и помочь в принятии решений при терапии антибиотиками

Abbott

Доступны тесты для анализатора NycoCard

NycoCard HbA1c

NycoCard CRP

Реклама

ЗАО БиоХимМак 119991 Москва, Ленинские Горы, МГУ имени М.В. Ломоносова, 1, стр. 11
Телефон (495) 647-27-40. Факс (495) 939-09-97. E-mail: info@biochemmack.ru www.biochemmack.ru

ЧУТКОЕ РЕАГИРОВАНИЕ

1. Thiele JR, Morton CJ, Zeller J, et al. Transitional changes in the CRP structure lead to the exposure of proinflammatory binding sites. Nat Commun. 2017;8:14188.
2. Вельков В. В. С-реактивный белок – в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий. Научно-практический журнал. 2008;21(2): 37–38.
3. Зверева М. Д., Сабурова О. С., Мельников И. С. и др. Современные возможности определения и применения в клинике мономера С-реактивного белка. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(2):45–52.
4. Гусева О. А., Мельников И. С., Зубкова Е. С. и др. Моноциты как основная популяция клеток периферической крови, экспрессирующих С-реактивный белок. Кардиологический вестник. 2020;1:32–37.
5. Habersberger J, Strang F, Scheichl A, et al. Circulating microparticles generate and transport monomeric C-reactive protein in patients with myocardial infarction. Cardiovasc Res. 2012;96(1):64–72.
6. Ершов А. В. С-реактивный белок в диагностике внебольничной пневмонии. Consilium Medicum. 2019;21(3):15–19.
7. Пащенко В. Н., Гирин С. В. Диагностическая роль С-реактивного белка в современной клинической практике. Биологическая терапия. 2010;1:10–14.
8. Slaats J, ten Oever J, van de Veerdonk FL, et al. IL-1β/IL-6/CRP and IL-18/ferritin: Distinct Inflammatory Programs in Infections. PLoS Pathog. 2016;12(12): e1005973.
9. Сафьянова О. Е., Репин А. Н., Вершинина Е. О. Диагностика и профилактика контраст-индуцированного повреждения почек у больных ишемической болезнью сердца при эндоваскулярных вмешательствах. Сибирский медицинский журнал. 2020;35(1):61–69.
10. Румянцева Д. Г., Агафонова Е. М., Красненко С. О. и др. Клинические особенности анкилозирующего спондилита у пациентов с вторичным АА-амилоидозом. Современная ревматология. 2020;14(3):45–49.
11. Магрук М. А., Мосикян А. А., Бабенко А. Ю. Биомаркеры, ассоциированные с атерогенезом: актуальный статус и перспективные направления. Российский кардиологический журнал. 2019;24(12):148–152.
12. Melnikov IS, Kozlov SG, Saburova OS, et al. Current Position on the Role of Monomeric C-reactive Protein in Vascular Pathology and Atherothrombosis. Curr Pharm Des. 2020;26(1):37–43.
13. Кцоева А. А. Роль хрящевого гликопротеина-39 у больных остеоартрозом коленного сустава в сочетании с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и дислипидемией. Терапия. 2018;3(21): 72–77.
14. Воскресенская О. Н., Захарова Н. Б., Тарасова Ю. С. и др. Биомаркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии головного мозга. Медицинский альманах. 2018;5(56):41–43.
15. Shimura T, Shibata M, Gonda K, et al. Prognostic impact of interleukin-6 and C-reactive protein on patients with breast cancer. Oncol Lett. 2019;17(6):5139–5146.
16. Чикина С. Ю., Бровко М. Ю., Роюк В. В. и др. Нетипичное течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 с поздним повышением уровня С-реактивного белка (клинические наблюдения). Пульмонология. 2020;30(5):709–714.
17. Fan Zh, Chen L, Li J, et al. Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(7):1561–1566.
18. Garrido I, Liberal R, Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease-what we know on 1st May 2020. Aliment Pharmacol Ther. 2020;52(2):267–275.
19. Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. J Hepatol. 2020;73(3): 566–574.
20. Авдеев С. Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П. А. Возможности С-реактивного белка в диагностике бактериальной инфекции и пневмонии у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. Уральский медицинский журнал. 2008;13:19–24.
21. Hohenthal U, Hurme S, Helenius H, et al. Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia. Clin Microbiol Infect. 2009;15(11):1026–1032.
22. Бобылев А. А., Рачина С. А., Авдеев С. Н. и др. Клиническое значение определения С-реактивного белка в диагностике внебольничной пневмонии. Клиническая фармакология и терапия. 2016;25(2): 32–42.
23. Бобылев А. А., Рачина С. А., Авдеев С. Н. и др. Перспективы применения биомаркеров для

диагностики внебольничной пневмонии на фоне хронической сердечной недостаточности. Клиническая фармакология и терапия. 2018;27(3):16–25.
24. Редька А. В., Черных Т. М. С-реактивный белок как фактор риска фибрилляции предсердий. Клиническая медицина. Серия: Естественные и Технические Науки. 2019;2:95–98.
25. Абдрахманова А. И., Амиров Н. Б., Ким З. Ф. и др. С-реактивный белок при остром коронарном синдроме: содержание в плазме и прогностическое значение. Вестник современной клинической медицины. 2019;12(1):79–85.
26. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 10 от 08.02.2021). Ссылка активна на 10.02.2021. https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2020/10/29/1603977326.23717–1–117968.pdf
27. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. Med Mal Infect. 2020;50(4):332–334.
28. Matsumoto H, Kasai T, Sato A, et al. Association between C-reactive protein levels at hospital admission and long-term mortality in patients with acute decompensated heart failure. Heart Vessels. 2019;34(12):1961–1968.
29. Pitre T, Jones A, Su J, et al. COREG Investigators. Inflammatory biomarkers as independent prognosticators of 28-day mortality for COVID-19 patients admitted to general medicine or ICU wards: a retrospective cohort study. Intern Emerg Med. 2021:1–10.
30. Мохов Е. М., Морозов А. М., Кадыков В. А. и др. О возможности применения С-реактивного белка и прокальцитонина как актуальных и доступных маркеров воспаления в хирургии. Московский хирургический журнал. 2018;2(60):24–29.
31. Хотим Е. Н., Жигальцов А. М., Аппаду К. Синдром ускоренной СОЭ в практике врача: интерпретация и вопросы тактики. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015;1(49):129–133.
32. Ахушкова Л. М., Булах Н. А., Москаленко Н. П. и др. Изучение С-реактивного протеина при беременности. Фундаментальные исследования. 2014;4(3):619–623.
33. С-реактивный белок в диагностике различных заболеваний. Поликлиника. 2007;6:64. Ссылка активна на 11.02.2021. http://www.poliklin.ru/article200706sa17.php
34. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. European Heart Journal. 2021; ehaa1103.
35. Ярец Ю. И. Специфические белки крови. Часть II. Клинико-диагностическое значение определения специфических белков. Гомель; 2015.
36. Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. J Thromb Haemost. 2020;18(6):1324–1329.
37. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Rapid assessment of other technologies using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment: C-reactive protein point-of-care testing (CRP POCT) to guide antibiotic prescribing in primary care settings for acute respiratory tract (RTIS). 2019. Accessed February 10, 2021. https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2019/02/EUnetHTA_OTCA012_
38. Andreeva E, Melbye H. Usefulness of C-reactive protein testing in acute cough/respiratory tract infection: An open cluster-randomized clinical trial with C-reactive protein testing in the intervention group. BMC Family Practice. 2014;15(1):80.
39. Miteva D, Radkov Y, Kostadinova V. Role of C-reactive protein in severity assessment and monitoring of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. World Science. 2018;6(34):23–28.
40. Вельков В. В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в диагностике критических состояний. Пущино: ЗАО «ДИАКОН»; 2009.
41. Procalcitonin (PCT). Accessed February 10, 2021. https://emedicine.medscape.com/article/2096589-overview#:~: text=The%20reference%20value%20of%20PCT, below%20the%20level%20of%20detection
42. Tan C, Huang Y, Shi F, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. J Med Virol. 2020;92(7):856–862.