

# C-реактивный белок – новый или старый маркер бронхолегочных инфекций?

**С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова**

В клинической практике нередко возникают трудности при диагностике бронхолегочных инфекционных заболеваний и их дифференциации от неинфекционных воспалительных реакций. Поэтому проблема своевременной диагностики бронхолегочных инфекций и эффективного контроля течения заболевания стоит в настоящее время достаточно остро. Воспаление и повреждение, возникающие при широком спектре патологических состояний, сопровождаются продукцией биологических маркеров, определение уровней которых может иметь важное клиническое значение в диагностике различных заболеваний [1–3]. Среди биомаркеров, отражающих изменения при воспалении, большое значение имеют белки острой фазы, которые появляются в плазме крови через 4–6 ч после повреждения тканей различной природы. Одним из реактантов острой фазы является **C-реактивный белок (СРБ)**, который занимает особое место среди всех клинико-лабораторных тестов [4].

## C-реактивный белок

СРБ известен с 1930 г., когда Tillet и Frances в сыворотке у больных пневмококковой пневмонией идентифицировали субстанцию, которая образовывала преципитат в присутствии ионов кальция, соединяясь с пневмококковым полисахаридом С [5]. Позже было обнаружено, что это вещество встречается при различных острых легочных и внелегочных инфекциях, и СРБ приобрел репутацию раннего неспецифического, но чувствительного маркера воспаления или повреждения тканей [6–9]. История использования данного теста в практике богата неожиданными открытиями, которые значительно расширили представления о СРБ при различных патологических процессах в организме.

СРБ принадлежит к семейству плазменных белков пентраксинов и является  $\alpha_2$ -глобулином. Его молекула состоит из 5 одинаковых субъединиц, связанных между собой в кольцевую симметричную структуру [10, 11]. В отличие от всех других белков острой фазы СРБ не содержит углевод-

ного компонента, т.е. является негликозилированным протеином. В условиях воспаления, инфекции либо повреждения тканей плазменный СРБ синтезируется преимущественно гепатоцитами под контролем провоспалительных цитокинов, главным образом интерлейкина (ИЛ) 6, в меньшей степени – ИЛ-1 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [12–14].

Точная **функция СРБ** в организме неизвестна. Предполагается, что он может индуцировать (как и иммуноглобулины класса G) классический путь активации комплемента и модулирует функцию фагоцитов. СРБ в присутствии ионов кальция взаимодействует с микроорганизмами, у которых в состав мембраны входит фосфатидилхолин, а также с некоторыми белками, высвобождающимися в любой поврежденной ткани. Образовавшийся комплекс активирует систему комплемента по классическому пути,  $C_{3b}$  связывается с микроорганизмом, происходит его опсонизация и фагоцитоз. Таким образом, активируя систему комплемента, СРБ может вызывать его воспалительные, литические и опсонизирующие эффекты.

Обнаружено участие СРБ в регуляции функции иммунокомпетентных клеток – активации моноцитов [15]. СРБ по принципу обратной связи регулирует функцию нейтрофилов, усиливает фагоцитоз, стимулирует синтез антагониста рецептора ИЛ-1 [16]. СРБ может способствовать высвобождению молекул адгезии, принимающих участие в прилипанию и миграции лейкоцитов через эндотелий в зону воспаления [17]. Следовательно, СРБ обладает провоспалительным и противовоспалительным действием. Соединяясь с полисахаридом, СРБ может ингибировать высвобождение антагонистов рецепторов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-1 легочными макрофагами [18]. На ранней стадии воспаления он является элементом механизма активации макрофагов, индуцируя хемотаксис и выработку супероксида. В то же время отмечается, что СРБ может и ингибировать хемотаксис, дегрануляцию тучных клеток, фагоцитоз, а также оказывать иммуносупрессивное действие. СРБ может служить модулятором активации тромбоцитов [19–21]. Кроме того, СРБ способствует удалению фрагментов поврежденных клеток и продуктов их распада за счет связывания с липопротеидами низкой и очень низкой плотности.

**Выработка СРБ** гепатоцитами начинается в ответ на воспаление или повреждение тканей, его сывороточная концентрация повышается более уровня 5 мг/л в течение

**Сергей Николаевич Авдеев** – профессор, зам. директора ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России.

**Гульсара Есенгельдиевна Баймаканова** – канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 2, Казахский национальный медицинский университет, Алматы.

6 ч, достигая максимума в течение 48 ч [22]. Период полувыведения СРБ в среднем составляет 19 ч и остается постоянным у здоровых лиц и во время болезни [23]. Следовательно, концентрация сывороточного СРБ целиком определяется скоростью его синтеза, которая отражает интенсивность основного патологического процесса. При обратном развитии воспаления концентрация циркулирующего СРБ быстро уменьшается в течение 4–9 ч [24–26].

Тест на СРБ часто сравнивают с определением **скорости оседания эритроцитов (СОЭ)**. Оба показателя резко возрастают в начале заболевания. По сравнению с СОЭ, уровень СРБ быстрее реагирует на воспаление и его стихание и не зависит от наличия анемии или полицитемии, уровня сывороточных белков, формы эритроцитов, которые могут влиять на значения СОЭ. В итоге СРБ является более подходящим параметром для мониторинга острого воспаления и повреждения тканей организма [26, 27]. При успешном лечении уровень СРБ снижается в течение нескольких дней, нормализуясь на 6–10-е сутки (тогда как СОЭ снижается только спустя 2–4 нед). Быстрая нормализация уровня СРБ позволяет использовать этот тест для наблюдения за течением болезни и контроля эффективности лечения.

На уровень сывороточного СРБ не влияет суточный диурез и прием пищи. Не найдено различий по уровню СРБ между мужчинами и женщинами, хотя более высокие его концентрации находили на поздних сроках беременности [25]. Печеночная недостаточность снижает продукцию СРБ [16].

У практически здоровых лиц **содержание СРБ в сыворотке крови** не превышает 10 мг/л, а медиана составляет 0,8 мг/л [28]. При патологии концентрация СРБ может повышаться в диапазоне 5–500 мг/л и даже более [29].

### Методы определения СРБ

До 1970-х годов уровень СРБ в сыворотке крови измеряли качественными и полуколичественными методами, большинство из которых были основаны на латексной агглютинации. Результаты представлялись как положительный или отрицательный тест, что не помогало в дифференциальной диагностике, так как любая степень активности воспаления давала положительный результат [26, 30].

В настоящее время используют точные и быстрые количественные методы измерения СРБ, основанные на методах нефелометрии, иммунотурбидиметрии с латексным усилением, иммунометрические методы с высокой чувствительностью (<0,5 мг/л) [27]. Эти методы позволяют определить концентрации СРБ, которые ранее считали нормальными или следовыми.

Методы высокочувствительного анализа концентрации СРБ дали новый импульс и обозначили новые области для широкого применения этого, казалось бы, давно известного теста в клинической практике. С такой чувствительностью может улавливаться изменение СРБ в условиях не только острого, но и хронического эндогенного воспали-

ния низкой степени выраженности. Существуют также и экспресс-тесты для определения уровня СРБ [31].

### Инфекционное обострение ХОБЛ

Интересен тот факт, что после первого описания СРБ, сделанного у больных пневмонией, данный тест относительно редко использовался в пульмонологии. Доступность новых технологий привела к увеличению интереса к диагностической роли СРБ при бронхолегочных инфекциях, что получило отражение в публикациях последних 15 лет.

Частой причиной обострения хронического бронхита и **хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)** становится бактериальная инфекция [32, 33]. При дифференциальной диагностике инфекционного обострения ХОБЛ иногда бывает сложно исключить пневмонию, что объясняется трудностями интерпретации результатов клинических и параклинических методов исследования у данной группы больных [33].

О ценности СРБ как биомаркера обострения ХОБЛ свидетельствуют результаты исследования, в котором проводилось сравнение чувствительности и специфичности 36 различных биомаркеров у 90 больных с обострением ХОБЛ [34]. По сравнению со всеми изученными маркерами наибольшей диагностической ценностью обладал СРБ, для которого площадь под характеристической кривой составила 0,73. При сочетании повышенного уровня СРБ и одного из “больших” критериев обострения ХОБЛ (усиление одышки, увеличение объема мокроты или степени ее гнойности) площадь под характеристической кривой увеличивалась до 0,88. Связи между выраженностью повышения СРБ и тяжестью обострения ХОБЛ авторы не отметили.

Предполагается, что концентрация СРБ при бронхите и ХОБЛ повышается в меньшей степени, чем при пневмонии. Так, при ретроспективном анализе у 20 пациентов с гнойным бронхитом обнаруживались низкие концентрации СРБ ( $18 \pm 3$  мг/л) по сравнению с больными **внебольничной пневмонией (ВП)** –  $217 \pm 16$  мг/л [35].

Уровень СРБ превышал 10 мг/л у всех больных с доказанным инфекционным обострением ХОБЛ (в среднем  $103 \pm 98$  мг/л), причем наиболее значительное повышение уровня СРБ наблюдалось при обострении пневмококковой этиологии (156 мг/л) [35]. Сывороточный уровень СРБ коррелировал с лейкоцитозом периферической крови ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,01$ ) и снижался на фоне лечения антибиотиками.

Weis et al. изучали диагностическую ценность СРБ у 166 больных, госпитализированных с обострением ХОБЛ [37]. Диапазон колебаний концентрации СРБ был значительным и включал нормальные значения. Пневмония была диагностирована у 51 больного, медиана уровня СРБ у них составляла 97 мг/л. Пациенты, у которых не было пневмонии (46%), имели нормальный уровень СРБ (0–10 мг/л). У 64 больных без увеличения гнойности мокроты медиана концентрации СРБ равнялась 8 мг/л, что значительно ниже, чем у больных с гнойной мокротой (45 мг/л;  $p < 0,001$ ). Низкие значения СРБ имели пациенты с III типом обостре-

Таблица 1. Биомаркеры воспаления при обострении ХОБЛ

Параметры	Обострение ХОБЛ без гнойной мокроты	Обострение ХОБЛ с гнойной мокротой	Обострение ХОБЛ + пневмония
Лейкоциты крови, клеток $\times 10^9/\text{л}$	9,7 $\pm$ 2,4	9,5 $\pm$ 2,8	11,8 $\pm$ 4,9*
Уровень СРБ в плазме, мг/л	12,1 $\pm$ 7,0**	34,5 $\pm$ 18,8**	105,8 $\pm$ 66,1**
Уровень ИЛ-6 в плазме, пг/мл#	2,0 (1,9–4,6)	9,1 (6,3–48,1)*	110,1 (7,4–416,9)*
Уровень ФНО- $\alpha$ в плазме, пг/мл#	2,5 (2,3–5,3)	2,8 (1,5–6,6)*	8,7 (15,2–185,1)*

\* Различия по сравнению с 1-й группой достоверны,  $p < 0,05$ .  
 \*\* Различия между всеми группами достоверны,  $p < 0,001$ .  
 # В скобках приведены 95% доверительные интервалы.

Таблица 2. Динамика уровней СРБ у больных с обострением ХОБЛ

Исследование	n	Концентрация СРБ (мг/л) в различные сроки (дни)#			
		1-й	5–7-й	12–14-й	28–35-й
Dev et al., 1998	50	103,0 $\pm$ 98,0	33,0 $\pm$ 4,0		
van Beurden et al., 2003	19	84,5 $\pm$ 21,5	20,1 $\pm$ 6,7		
Spruit et al., 2003	34	28,0 (11,0–86,0)	11,3		
Perera et al., 2007	73	10,9 (5,5–34,2)	5,3 (3,5–9,4)	4,0 (2,3–9,6)	6,8 (3,6–11,6)
Stolz et al., 2007	102	32,0 $\pm$ 42,0	10,0 $\pm$ 21,0		
Stolz et al., 2007	167	26,5 (7,4–60,1)		7,5 (2,0–19,5)	
Stockley et al., 2000	87*	14,5 (6,2–35,8)		2,7 (1,0–4,9)	
Nuralieva et al., 2007	26	27,2 $\pm$ 13,6		18,3 $\pm$ 10,4	14,8 $\pm$ 9,0

# В скобках приведены 95% доверительные интервалы.  
 \* Обострение ХОБЛ с гнойной мокротой.

ния по Anthonisen по сравнению с больными, у которых присутствовало 2–3 критерия тяжести обострения. Также было установлено, что уровень СРБ не зависел от применения в комплексной терапии глюкокортикостероидов.

В исследовании, проведенном в НИИ пульмонологии ФМБА, приняли участие 123 пациента, госпитализированные в стационар с обострением ХОБЛ [38]. Больные были разделены на 3 группы: 74 – с продукцией гнойной мокроты, 26 – без продукции гнойной мокроты, 23 – с внебольничной пневмонией. Концентрация СРБ у больных ХОБЛ с наличием пневмонии была значительно выше, чем у пациентов с гнойной и слизистой мокротой (табл. 1). Нормальные уровни СРБ наблюдались у 42,3% пациентов без гнойной мокроты, тогда как среди больных с продукцией гнойной мокроты – лишь у 5,4%. Сывороточный уровень СРБ оказался наиболее ценным и достоверным признаком наличия бронхиальной инфекции и пневмонии у больных с обострением ХОБЛ по сравнению с другими маркерами воспаления (лейкоцитозом периферической крови, сывороточными концентрациями ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , см. табл. 1). Для диагностики бактериальной инфекции при обострении ХОБЛ пороговый уровень СРБ 16,5 мг/л имел чувствительность 93%, специфичность 93%, положительную и отрицательную предсказательную ценность 97 и 82% (для порогового уровня СРБ 51,5 мг/л эти показатели равнялись 87, 91, 69 и 97% соответственно).

Полученные данные свидетельствуют о роли СРБ как маркера активной бактериальной инфекции при обострении ХОБЛ, что важно для решения вопроса о назначении антибактериальной терапии. Это особенно актуально при

отсутствии методов верификации клинически значимой инфекции у больных ХОБЛ. Как известно, микроорганизмы колонизируют слизистую оболочку дыхательного тракта и в стабильную фазу болезни, в 30–50% случаев при этом результаты посева мокроты бывают положительными [39–41]. В то же время у больных с тяжелым обострением ХОБЛ не всегда удается получить рост культуры [32]. У амбулаторных больных с обострением ХОБЛ и наличием гнойной мокроты положительные результаты посева обнаруживаются в 90% случаев, а при наличии слизистой мокроты – в 40% [33].

К достоинствам СРБ как маркера обострения ХОБЛ относится его относительно **быстрое возвращение к исходным значениям** по мере разрешения обострения. Иллюстрацией могут служить данные исследований [33, 36, 42–47], в которых изучалась динамика концентрации СРБ в течение 35 дней после начала обострения (табл. 2). Кроме того, динамика уровня СРБ у больных ХОБЛ может говорить о риске рецидива обострения. В исследовании Perera et al. проводилось изучение уровней СРБ у 73 больных ХОБЛ в стабильный период, во время развития обострения, а также на 7-й, 14-й и 35-й день после обострения [47]. У 23% больных даже к 35-му дню наблюдения не было отмечено уменьшения симптомов заболевания до их исходного уровня; у этих пациентов не наблюдалось и снижения сывороточных уровней СРБ. Кроме того, у 22% больных, у которых в течение ближайших 50 дней развилось повторное обострение (рецидив), отмечались более высокие концентрации СРБ на 14-й день после обострения: 8,8 против 3,4 мг/л.

## Внебольничная пневмония

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют говорить о высокой диагностической ценности СРБ при ВП. Скрининговое определение уровня СРБ у пациентов с кашлем и симптомами системной воспалительной реакции позволяет сузить диагностический поиск и верифицировать пневмонию. Так, Macfarlane et al. установили взаимосвязь между сывороточными уровнями СРБ и инфекциями нижних дыхательных путей [48]. Они продемонстрировали, что более высокие концентрации СРБ (>50 мг/л) обнаруживают у больных с рентгенологически подтвержденным диагнозом ВП по сравнению с больными с легочными инфильтратами иной этиологии и больными без инфильтрации в легких. Hu et al. показали увеличение концентрации СРБ в плазме при различных инфекциях у пожилых лиц по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ), а наиболее высокие концентрации СРБ обнаруживались при ВП –  $55,9 \pm 32,9$  мг/л [49]. Нормализация повышенного уровня СРБ у пожилых больных ВП происходила в 70% случаев к 10-му дню терапии антибиотиками [50].

У 168 больных с острым кашлем проводился мониторинг уровня СРБ в цельной крови экспресс-методом [31]. У 12% обследованных рентгенологически была подтверждена ВП, причем уровень СРБ у этих больных был существенно выше по сравнению с остальными пациентами (60 против 9 мг/л,  $p < 0,0001$ ) и только 3 из 20 больных ВП имели уровень СРБ <11 мг/л. Клинические показатели практически не влияли на связь уровня СРБ и пневмонии. Уровень СРБ >100 мг/л был высокоспецифичным для диагноза пневмонии, позволяя в сомнительных случаях решить вопрос о необходимости провести рентгенографию органов грудной клетки или начать эмпирическую антибактериальную терапию.

Уровень СРБ при подтвержденной ВП в среднем составлял 181 мг/л, в то время как при ложноположительном клиническом диагнозе – 88 мг/л. При проведении многовариантного анализа было показано, что значения СРБ более 100 мг/л служат наилучшим маркером для дифференциации ВП от других заболеваний (чувствительность 70%, специфичность 96%) [51].

В исследовании Almirall et al. средний уровень СРБ 110,7 мг/л соответствовал подтвержденной ВП и был достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у здоровых лиц (1,9 мг/л) и у больных с ложноположительным диагнозом ВП (31,9 мг/л) [52]. При сравнении больных ВП и здоровых лиц пороговый уровень СРБ в сыворотке 11 мг/л имел чувствительность 94% и специфичность 95%. Таким образом, значения СРБ <11 мг/л практически исключают диагноз ВП. При наличии фоновой патологии, которую необходимо дифференцировать от ВП, определение сывороточного уровня СРБ также оказалось полезным: его показатели были значительно выше при документированном диагнозе ВП, чем у пациентов, у которых диагноз был в последующем исключен. Пороговое значение СРБ, разделявшее больных на эти две группы, составило 33 мг/л (чувствительность 83%, специфичность 44%).

Несколько исследований было посвящено применению СРБ для диагностики ВП в амбулаторной практике. Melbye et al. изучали диагностическую ценность СРБ у 71 больного с предполагаемой пневмонией, который обратился к врачу первичного звена. При рентгенологически подтвержденной ВП уровень СРБ >50 мг/л имел чувствительность 74% и специфичность 96% [53]. Умеренное повышение концентрации СРБ объясняется тем, что анализ проводился на фоне лечения антибиотиками. В другом проспективном исследовании у 402 амбулаторных пациентов, у которых симптомы респираторной инфекции сохранялись более 1 нед, уровень СРБ >50 мг/л имел чувствительность для диагноза пневмонии 54% и специфичность 95%. При меньших сроках заболевания чувствительность таких же изменений СРБ в отношении ВП составила 43%, а специфичность – 86% [54]. Диагностическая ценность определения концентрации СРБ при внебольничных пневмониях представлена в табл. 3.

О влиянии **этиологии пневмонии на уровень СРБ** в литературе представлены противоречивые данные (табл. 4). Предполагается, что по уровню СРБ можно дифференцировать вирусную и бактериальную этиологию пневмонии [55, 56]. Macfarlane et al. показали, что значения СРБ выше при бактериальной пневмонии, чем при вирусной или неустановленной этиологии болезни [48]. Некоторые авторы предлагают для скрининга бактериальной инфекции использовать концентрации СРБ, превышающие 20 или 40 мг/л [57–59]. Korppi et al. показали, что сывороточный уровень СРБ 40 мг/л может применяться для разграничения вирусной и бактериальной пневмонии [60]. При пневмококковой пневмонии, особенно протекающей с бактериемией, отмечаются более высокие концентрации СРБ (а также ИЛ-6), чем при вирусной и микоплазменной этиологии ВП [61, 62]. Аналогичные результаты получены Lehtomäki et al.: более высокие значения сывороточного СРБ наблюдались при пневмококковой (160 мг/л), чем при аденовирусной (50 мг/л) или микоплазменной пневмонии (60 мг/л;  $p < 0,001$  для всех сравнений) [63]. Almirall et al. также показали статистически значимые различия по уровню СРБ в зависимости от этиологии ВП: при пневмококковой и легионеллезной пневмонии повышение концентрации СРБ было наибольшим (166 и 178 мг/л), а при вирусной этиологии – умеренным (98 мг/л) [52].

**Таблица 3.** Диагностическая ценность метода определения СРБ при ВП

Исследование	Пороговый уровень СРБ, мг/л	Чувствительность, %	Специфичность, %
Flanders et al., 2004	40	70	90
Castro-Guardiola et al., 2000	100	70	96
Melbye et al., 1988	50	74	96
Melbye et al., 1992	50	54	95

Таблица 4. Средние сывороточные уровни СРБ (мг/л) при ВП различной этиологии

Возбудители	Аспирационная пневмония (Adnet et al., 1997)	ВП (Vazquez et al., 2003)	ВП (Almirall et al., 2004)	ВП (Solh et al., 2006)
<i>S. pneumoniae</i>	107,3	171,5	142,9	127,3
<i>H. influenzae</i>	178,0	129,3		103,5
<i>S. aureus</i>	179,5			
<i>Streptococcus</i> группы А	231,2			
<i>M. catarrhalis</i>				85,2
<i>E. coli</i>	107,3			101,8
<i>K. pneumoniae</i>	180,0			122,4
<i>P. aeruginosa</i>	91,0			
<i>L. pneumophila</i>		253,3	178,0	127,5
<i>M. pneumoniae</i>		160,2	106,4	56,6
<i>C. pneumoniae</i>		117,4	125,8	98,7
<i>C. burnetti</i>		100,2	57,4	
Вирусы		144,5	98,3	76,6

В когортном исследовании у больных ВП уровень СРБ составил при бактериальной этиологии пневмонии в среднем 160 мг/л, при “атипичной” – 130 мг/л, при вирусной – 140 мг/л, а при легионеллезной – 250 мг/л [64]. Уровень СРБ 250 мг/л для легионеллезной пневмонии имел чувствительность 60%, специфичность 83%, позитивную и негативную предсказательную ценность 30 и 94% и не зависел от возраста больных и тяжести болезни. По мнению авторов, *L. pneumophila* обладает выраженными факторами патогенности и отличается от других атипичных возбудителей паттерном продукции острофазовых белков и интерлейкинов. Легионеллезная пневмония, как правило, характеризуется тяжелым течением, и после введения первой дозы антибиотиков легочный инфильтрат может увеличиваться, что также обуславливает высокие уровни СРБ.

Относительно роли СРБ для **оценки тяжести течения и прогноза** пневмонии в литературе представлены различные данные. Паттерн продукции СРБ позволяет судить о тяжести течения пневмонии, развитии осложнений и прогнозе. На фоне антибактериальной терапии концентрация СРБ снижается, тогда как при развитии осложнений и увеличении риска смертности продолжается рост сывороточного уровня СРБ [35]. В других исследованиях высокие концентрации СРБ также наблюдались при тяжелых пневмониях [52].

У госпитализированных больных уровень СРБ был выше, чем у получавших лечение в амбулаторных условиях (132 vs 77 мг/л;  $p < 0,001$ ). В качестве показателя для госпитализации пороговый уровень СРБ 106 мг/л у мужчин и 110 мг/л у женщин имел чувствительность и специфичность 81%. Значения СРБ имели тенденцию к возрастанию у больных, нуждающихся в интенсивной терапии (127 мг/л), и при неблагоприятных исходах пневмонии (138 мг/л), что, по мнению авторов, можно использовать для определения тяжести пневмонии.

У пациентов с ВП старше 65 лет уровень СРБ  $>100$  мг/л был независимым маркером, связанным с высоким рис-

ком смертности в течение 30 дней [65]. Кроме того, пациенты с высоким уровнем СРБ имели большую продолжительность лихорадки и сроки госпитализации [57]. Следовательно, СРБ можно использовать для стратификации риска у пациентов с ВП в совокупности с комплексом клинических, рентгенологических и лабораторных данных.

Показана неблагоприятная прогностическая значимость уровня СРБ  $>100$  мг/л у больных, находящихся в отделении интенсивной терапии [66]. Снижение сывороточного уровня СРБ в течение 48 ч ассоциировалось с летальностью 15,4%, тогда как сохранение высоких концентраций СРБ сопровождалось летальностью 60,9%. Высокие концентрации СРБ и тяжесть болезни отражали паттерн полиорганной недостаточности.

Ежедневный мониторинг уровня СРБ проводился у 53 больных тяжелой ВП [67]. Уровень СРБ на 3-й день госпитализации выше 50% от исходного уровня оказался маркером плохого прогноза (чувствительность 91%, специфичность 59%). В зависимости от динамики СРБ больные были разделены на 4 группы: быстрый ответ, медленный ответ, двухфазный ответ и отсутствие ответа. Среди больных с быстрым ответом выжили 96%, с медленным ответом – 74%, с двухфазным ответом – 67%, с отсутствием ответа – 0 ( $p < 0,001$ ). Снижение уровня СРБ на 3-й день госпитализации до 31% или менее от исходного являлось маркером хорошего прогноза у больных с пневмонией (чувствительность 75%, специфичность 85%).

В проспективном исследовании Chalmers et al. изучали прогностическую роль концентрации СРБ в 1-й и 4-й дни госпитализации у 570 больных с пневмонией [68]. Летальность в течение 30 дней госпитализации составила 9,6%. Уровни СРБ обладали высокой предсказательной ценностью для 30-дневной летальности (уровень  $<10$  мг/л – 100%;  $<50$  мг/л – 99,1%;  $<100$  мг/л – 98,9%;  $<200$  мг/л – 94,9%). Низкие уровни СРБ при поступлении (менее 100 мг/л) были независимо и достоверно ассоциированы с меньшим

риском 30-дневной летальности – отношение шансов (ОШ) 0,18, потребности в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и/или инотропной поддержке (ОШ 0,21) и осложненной пневмонии (ОШ 0,05). Снижение концентрации СРБ на 4-й день менее чем на 50%, напротив, увеличивало риск 30-дневной летальности (ОШ 24,5), потребности в ИВЛ и/или инотропной поддержке (ОШ 7,1) и осложнений пневмонии (ОШ 15,4);  $p = 0,0001$ .

Последовательные измерения СРБ у больных тяжелой ВП также могут использоваться для **оценки адекватности антибактериальной терапии**. В проспективном исследовании у 289 больных тяжелой ВП проводилось измерение сыровоточных концентраций СРБ при поступлении в стационар, а также на 3-й и 7-й дни госпитализации [69]. Стартовая антибактериальная терапия была адекватной у 122 (38,8%) больных. Снижение уровня СРБ менее чем на 60% на 3-й день госпитализации и менее чем на 90% на 7-й день госпитализации было ассоциировано с повышенной вероятностью неадекватной антибактериальной терапии – ОШ 6,98 и 3,74. Таким образом, замедление нормализации уровня СРБ у больных ВП служит отражением неадекватности антибактериальной терапии.

О значимости определения СРБ говорит тот факт, что в настоящее время Британское торакальное общество рекомендует измерять концентрацию СРБ в начале и после нескольких дней терапии у взрослых больных, госпитализированных в стационар по поводу ВП [70].

### Аспирационная пневмония

Определение уровня СРБ помогает в диагностике вторичной аспирационной бактериальной инфекции у пациентов с лекарственно-индуцированными комами и легочными инфильтратами (в исследование было включено 66 больных) [71]. Такие параметры, как температура тела и лейкоцитоз, имели низкую чувствительность и специфичность, а концентрация СРБ  $>75$  мг/л ассоциировалась с бактериальной инфекцией (чувствительность 87%, специфичность 76%). При сравнении уровней СРБ при пневмонии различной этиологии статистически значимых различий обнаружено не было. Уровень СРБ был выше у пациентов с этиологически подтвержденной пневмонией.

### Госпитальная пневмония

Мониторинг уровня СРБ у критически больных пациентов помогает в ранней диагностике внутрибольничной инфекции. Увеличение концентрации СРБ на 25% и более от предыдущего уровня свидетельствовало о наличии инфекционного осложнения у госпитализированных больных [72].

В проспективном исследовании Povoia et al. изучалась значимость температуры тела, уровня СРБ и лейкоцитов крови для **раннего выявления нозокомиальной инфекции** у пациентов, которые находились в отделении интенсивной терапии более 72 ч [73]. Содержание лейкоцитов в крови в течение 5 дней значимо не менялось. Концентрация СРБ была значительно выше у больных с нозокомиальной

инфекцией, чем у больных без инфекции (166 и 30 мг/л,  $p < 0,001$ ). В течение 5 дней уровень СРБ повышался в 2 раза у больных с нозокомиальной инфекцией, а в группе больных без инфекции не менялся ( $p < 0,001$ ). Максимальные ежедневные колебания уровня СРБ  $>41$  мг/л от первого дня наблюдения были предиктором нозокомиальной инфекции (чувствительность 92,1%, специфичность 71,4%). Независимым предиктором нозокомиальной инфекции служил только максимальный ежедневный уровень СРБ. Авторы не обнаружили связи между источником инфекции и уровнем СРБ [73].

В исследовании Seligman et al. изучали значение сыровоточных уровней СРБ и прокальцитонина, а также оценки по шкалам CPIS и SOFA для прогнозирования исходов **вентилятор-ассоциированной пневмонии** (ВАП) и адекватности антибактериальной терапии [74]. В исследование были включены 75 больных ВАП, период наблюдения составил 28 дней с момента установления диагноза, параметры измерялись на 0-й и 4-й день терапии. При многовариантном анализе значимое влияние на выживаемость оказывали только уровень прокальцитонина (ОШ 4,43) и СРБ (ОШ 7,40). Таким образом, уменьшение уровня хотя бы одного из маркеров (СРБ или прокальцитонина) может служить предиктором выживаемости у больных ВАП.

Как показано в проспективном исследовании у 68 больных ВАП, концентрация СРБ может отражать **бактериальную нагрузку** [75]. Определение сыровоточного уровня СРБ и качественный культуральный анализ трахеобронхиального аспирата проводили в день установления диагноза ВАП и через 96 ч. Логарифм бактериальной нагрузки достоверно положительно коррелировал с уровнем СРБ. У больных ВАП, получавших адекватную антибиотикотерапию, логарифм бактериальной нагрузки значительно уменьшился по сравнению с больными, получавшими неадекватную терапию (отношение к исходному уровню  $0,77 \pm 0,22$  vs  $1,02 \pm 0,27$ ;  $p < 0,05$ ). Такая же динамика была отмечена и со стороны СРБ: отношение СРБ к исходному уровню составило 0,58 и 1,36 ( $p < 0,05$ ) в группах адекватной и неадекватной антибиотикотерапии. Корреляция между бактериальной нагрузкой и СРБ была достоверной ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,05$ ). Отношение уровня СРБ через 96 ч к исходному уровню менее 0,8 служило индикатором адекватности антибактериальной терапии (чувствительность 77%, специфичность 87%). Таким образом, уровень СРБ у больных ВАП является показателем бактериальной нагрузки, а его динамика может отражать адекватность назначенной антибиотикотерапии.

### Заключение

Определение уровня СРБ имеет важное клиническое значение при бронхолегочных инфекциях. Высокочувствительные методы измерения СРБ значительно расширили представления об этом биомаркере при воспалительных реакциях у человека. Область применения СРБ в настоящее время включает диагностику и мониторинг инфекций, определение тяжести течения заболевания, оценку эффек-

тивности терапии и прогноза. Хотя проведенный обзор показал не всегда однозначный взгляд на роль СРБ при респираторных инфекциях, уже сейчас очевидно, что определение концентрации СРБ является перспективным лабораторным тестом, имеющим важное практическое значение.

### Список литературы

- Christ-Crain M., Muller B. // Eur. Respir. J. 2007. V. 30. P. 556.
- Mira J.P. et al. // Crit. Care. 2008. V. 12. Suppl. 6. P. S5.
- Stockley R.A. // Thorax. 2007. V. 62. P. 657.
- Pepys M.B., Berger A. // Br. Med. J. 2001. V. 322. P. 4.
- Tillett W.S., Francis T. // J. Exp. Med. 1930. V. 52. P. 561.
- Abernathy T.J., Avery O.T. // J. Exp. Med. 1941. V. 73. P. 173.
- MacLeod C.M., Avery O.T. // J. Exp. Med. 1941. V. 73. P. 183.
- Gewurz H. et al. // Adv. Int. Med. 1982. V. 27. P. 345.
- Clyne B., Olshaker J.S. // J. Emerg. Med. 1999. V. 17. P. 1019.
- Hirschfield G.M., Pepys M.B. // Q. J. Med. 2003. V. 96. P. 793.
- Thompson D. et al. // Structure. 1999. V. 7. P. 169.
- Kolb-Bachofen V. // Immunobiology. 1991. V. 183. P. 133.
- Gewurz H. et al. // Curr. Opin. Immunol. 1995. V. 7. P. 54.
- Ballou S.P., Kushner I. // Adv. Intern. Med. 1992. V. 37. P. 313.
- Costello M.J. et al. // Clin. Exp. Immunol. 1984. V. 55. P. 465.
- Pepys M.B., Hirschfield G.M. // J. Clin. Invest. 2003. V. 111. P. 1805.
- Gravagna P. et al. // Scand. J. Immunol. 1982. V. 15. P. 115.
- Pue C.A. et al. // J. Immunol. 1996. V. 156. P. 1594.
- Fiedel B.A. // Immunology. 1988. V. 64. P. 487.
- Filep J.G. et al. // Thromb. Res. 1991. V. 61. P. 411.
- Cheryk L.A. et al. // Vet. Immunol. Immunopathol. 1996. V. 52. P. 27.
- Kushner I. et al. // J. Clin. Invest. 1978. V. 61. P. 235.
- Massard G. et al. // Ann. Thorac. Surg. 1998. V. 66. P. 592.
- Gewurz H. et al. // Adv. Int. Med. 1982. V. 27. P. 345.
- Young B. et al. // Pathology. 1991. V. 23. P. 118.
- Jaye D.L., Waites K.B. // Pediatr. Infect. Dis. J. 1997. V. 16. P. 735.
- Deodar S. // Cleve. Clin. J. Med. 1989. V. 56. P. 126.
- Shine B. et al. // Clin. Chim. Acta. 1981. V. 117. P. 13.
- Hutchinson W.L. et al. // Clin. Chem. 2000. V. 46. P. 934.
- Powell L.J. // Amer. J. Med. Tech. 1979. V. 45. P. 138.
- Flanders S.A. et al. // Amer. J. Med. 2004. V. 116. P. 529.
- Fagon J.Y. et al. // Amer. Rev. Respir. Dis. 1990. V. 142. P. 1004.
- Stockley R.A. et al. // Chest. 2000. V. 117. P. 1638.
- Hurst J.R. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. V. 174. P. 867.
- Smith R.P. // Chest. 1995. V. 107. P. 1028.
- Dev D. et al. // Respir. Med. 1998. V. 92. P. 664.
- Weis N., Almdal T. // Eur. J. Intern. Med. 2006. V. 17. P. 88.
- Авдеев С.Н. и др. // Уральский мед. журн. 2008. № 13. С. 19.
- Rosell A. et al. // Arch. Intern. Med. 2005. V. 165. P. 891.
- Zalacain R. et al. // Eur. Respir. J. 1999. V. 13. P. 343.
- Patel I.S. et al. // Thorax. 2002. V. 57. P. 759.
- van Beurden W.J. et al. // Monaldi Arch. Chest Dis. 2003. V. 59. P. 273.
- Spruit M.A. et al. // Thorax. 2003. V. 58. P. 752.
- Stolz D. et al. // Chest. 2007. V. 131. P. 9.
- Stolz D. et al. // Chest. 2007. V. 131. P. 1058.
- Nuralieva G. et al. // Eur. Respir. J. 2007. V. 29. Suppl. P. 555S.
- Perera W.R. et al. // Eur. Respir. J. 2007. V. 29. P. 527.
- Macfarlane J. et al. // Thorax. 2001. V. 56. P. 109.
- Hu X.L. et al. // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2003. V. 24. P. 304.
- Sumi M. et al. // Arch. Gerontol. Geriatr. 2004. V. 39. P. 111.
- Castro-Guardiola A. et al. // Eur. J. Intern. Med. 2000. V. 11. P. 334.
- Almirall J. et al. // Chest. 2004. V. 125. P. 1335.
- Melbye H. et al. // Scand. J. Prim. Health Care. 1988. V. 6. P. 111.
- Melbye H. et al. // Scand. J. Prim. Health Care. 1992. V. 10. P. 234.
- McCarthy P.L. et al. // J. Pediatr. 1978. V. 92. P. 454.
- Peltola H., Rasanen J.A. // J. Infect. 1982. V. 5. P. 257.
- Hedlund J. // Scand. J. Infect. Dis. Suppl. 1995. V. 97. P. 1.
- Gleason P.P. et al. // Arch. Intern. Med. 1999. V. 159. P. 2562.
- Holmberg H. et al. // Scand. J. Infect. Dis. 1990. V. 22. P. 537.
- Korppi M. et al. // Eur. Respir. J. 1997. V. 10. P. 1125.
- Ponka A., Sarna S. // Eur. J. Respir. Dis. 1983. V. 4. P. 360.
- Ortqvist A. et al. // Scand. J. Infect. Dis. 1995. V. 27. P. 457.
- Lehtomaki K. // Eur. Respir. J. 1988. V. 1. P. 324.
- Garcia Vazquez E. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 21. P. 702.
- Seppä Y. et al. // Arch. Intern. Med. 2001. V. 161. P. 2709.
- Lobo S.M. et al. // Chest. 2003. V. 123. P. 2043.
- Coelho L. et al. // Crit. Care. 2007. V. 11. P. R92.
- Chalmers J.D. et al. // Amer. J. Med. 2008. V. 121. P. 219.
- Bruns A.H. et al. // Eur. Respir. J. 2008. V. 32. P. 726.
- British Thoracic Society Standards of Care Committee // Thorax. 2001. V. 56. Suppl. 4. P. 1.
- Adnet F. et al. // Chest. 1997. V. 112. P. 466.
- Matson A. et al. // Anaesth. Intensive Care. 1991. V. 19. P. 182.
- Povoa P. et al. // Crit. Care. 2006. V. 10. P. R63.
- Seligman R. et al. // Crit. Care. 2006. V. 10. P. 125.
- Lisboa T. et al. // Crit. Care Med. 2008. V. 36. P. 166. ●

## Журнал "АСТМА и АЛЛЕРГИЯ" – это журнал для тех, кто болеет, и не только для них.

Всё о дыхании и аллергии



Журнал популярных образовательных программ в пульмонологии и аллергологии. В первую очередь, журнал ориентирован на помощь практическим врачам и среднему медперсоналу в обучении людей, болеющих бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями, а также хронической обструктивной болезнью легких, другими респираторными патологиями. К сожалению, доктор далеко не всегда может доходчиво растолковать своему пациенту все детали и тонкости механизмов происхождения и лечения астмы и аллергии. Вместе с тем успех лечения любого заболевания напрямую зависит от взаимопонимания между доктором и пациентом.

Журнал выходит 4 раза в год.

Стоимость подписки на полгода – 50 руб., на один номер – 25 руб.

Подписной индекс 45967 в каталоге "Роспечати" в разделе "Журналы России".