

C-реактивный белок в оценке пациентов с респираторными симптомами до и в период пандемии COVID-19

К.м.н. Е.А. Андреева

ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, Архангельск

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена роли C-реактивного белка (СРБ) в диагностике заболеваний дыхательных путей и тактике ведения пациентов с респираторными симптомами. Представлен обзор клинических рекомендаций российских профессиональных сообществ, включающих определение уровня СРБ при различных заболеваниях респираторного тракта. Рассмотрена роль СРБ как индикатора бактериальной инфекции, указаны критические уровни и изменение концентрации СРБ в динамике заболевания. В статье обсуждается роль экспресс-тестирования СРБ как стратегии «здесь и сейчас», позволяющей принять решение о назначении антибактериальной терапии в то время и в том месте, когда и где оказывается медицинская помощь. Такой подход позволяет минимизировать ненужную антибактериальную терапию, особенно в условиях первичного звена здравоохранения. Рассмотрена значимость определения СРБ в период пандемии COVID-19 как маркера воспаления при новой коронавирусной инфекции. Представлены показания к определению концентрации СРБ у пациентов с COVID-19, предложенные международными и российскими рекомендациями, в том числе актуальной версией Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной болезни (COVID-19)». В статье обсуждается необходимость определения концентрации СРБ для выбора тактики ведения пациентов с респираторными инфекциями в ближайшем будущем с учетом текущей пандемии COVID-19.

Ключевые слова: C-реактивный белок, экспресс-тест, респираторные инфекции, клинические рекомендации, COVID-19, пневмония, маркеры воспаления, антибактериальная терапия.

Для цитирования: Андреева Е.А. C-реактивный белок в оценке пациентов с респираторными симптомами до и в период пандемии COVID-19. РМЖ. 2021;6:14–17.

ABSTRACT

C-reactive protein in the assessment of patients with respiratory symptoms before and during the COVID-19 pandemic

E.A. Andreeva

Northern State Medical University, Arkhangelsk

The article is devoted to the role of C-reactive protein (CRP) in the diagnosis of respiratory diseases and patient management with respiratory symptoms. The article presents the clinical recommendations of the Russian professional communities, including CRP level determination in various respiratory diseases. CRP role as an indicator of bacterial infection, as well as critical levels and changes in the CRP concentration in the disease dynamics, are considered. The article also discusses point-of-care testing of CRP role as a «here and now» strategy that allows deciding on the prescription of antibacterial therapy at the time and place where medical care is provided. This approach minimizes unnecessary antibiotic therapy, especially in primary health care settings. The significance of CRP determining during the COVID-19 pandemic as an inflammatory marker in new coronavirus infection is considered. Indications for determining the CRP concentration in patients with COVID-19, proposed by international and Russian recommendations, including the current version of the Temporary Methodological Guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus disease (COVID-19)», are presented. The article discusses the need to determine the CRP concentration to plan the patient management with respiratory infections in the near future, taking into account the current COVID-19 pandemic.

Keywords: C-reactive protein, point-of-care testing, respiratory infections, clinical recommendations, COVID-19, pneumonia, inflammatory markers, antibacterial therapy.

For citation: Andreeva E.A. C-reactive protein in the assessment of patients with respiratory symptoms before and during the COVID-19 pandemic. RMJ. 2021;6:14–17 (in Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Врачи-клиницисты, оказывающие помощь пациентам с респираторной инфекцией, хорошо знакомы с экспресс-тестами, позволяющими принять решение о тактике лечения в то время и в том месте, когда и где оказывается медицинская помощь, — стратегией «здесь и сейчас» (point-of-care testing, РОСТ) [1–3]. Одним из таких тестов является определение уровня C-реактивного белка (СРБ) — острофазового показателя, широко используемое в диагностике инфекций дыхательных путей, преимущественно

нижних отделов [1, 2]. Обследуя пациента с симптомами респираторной инфекции на приеме или в стационаре, врач должен определить, является ли инфекция самоограничивающейся (большинство респираторных вирусных инфекций) или же потенциально опасной, требующей назначения антибактериальной терапии. Более 30 лет оценка уровня СРБ в рамках стратегии РОСТ помогает врачу дифференцировать вирусные и бактериальные респираторные инфекции и мониторировать их течение. Нормальное содержание СРБ в сыворотке или плазме крови состав-

ляет менее 5 мг/л, его уровень быстро увеличивается при остром воспалительном ответе, достигая пика от 20 мг/л до 500 мг/л через 48 ч от начала инфекции [4]. Повышенный уровень СРБ часто встречается при бактериальных инфекциях (особенно тяжелых), в то время как при вирусных инфекциях, как правило, наблюдается незначительное его увеличение [4]. Однако пандемия COVID-19 внесла коррективы в это положение и заставила врачебное сообщество по-новому оценить перспективы использования СРБ-теста, в том числе по принципу «здесь и сейчас».

Роль СРБ в диагностике респираторных заболеваний

Российские профессиональные сообщества, разрабатывающие клинические рекомендации (которые в основном были утверждены до 2020 г.), включают определение уровня СРБ в стандарт диагностики и критерии оценки качества медицинской помощи при ряде нозологий:

- *внебольничная пневмония* (Российское респираторное общество, 2018 г., проект) [5]: рекомендуется исследование уровня СРБ в сыворотке крови у всех госпитализированных больных, особенно — с неопределенным диагнозом пневмонии (отсутствие воспалительной инфильтрации у пациентов с характерными анамнезом, жалобами и локальными симптомами). При концентрации более 100 мг/л специфичность теста в подтверждении диагноза превышает 90%, в то время как при концентрации менее 20 мг/л пневмония считается маловероятной. Уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом заболевания. Определение уровня СРБ в крови при поступлении в стационар, а также снижение уровня СРБ более чем на 25% от исходного значения на момент выписки являются критериями качества специализированной медицинской помощи взрослым при пневмонии [5];
- *хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)* (Российское респираторное общество, 2018 г.) [6]: исследование уровня СРБ рекомендуется у пациентов с обострением ХОБЛ для определения показаний к антибактериальной терапии (при уровне СРБ от 10 мг/л и выше);
- *острая респираторная вирусная инфекция* у детей (Союз педиатров России, 2016 г. и 2021 г., проект) [7, 8]: рекомендовано проводить исследование уровня СРБ в сыворотке крови для исключения тяжелой бактериальной инфекции у детей при температуре выше 38 °С, особенно при отсутствии видимого очага инфекции. Подчеркивается, что уровень СРБ выше 30–40 мг/л более характерен для бактериальных инфекций (диагностическая точность — более 85%), однако и при аденовирусной инфекции уровень СРБ может превышать 30 мг/л;
- *бронхит* у детей (Союз педиатров России, 2016 г. и 2021 г., проект) [8, 9]: показаниями к незамедлительному исследованию уровня СРБ (обычно в условиях стационара) являются лихорадка более 39 °С с признаками интоксикации, дыхательная недостаточность, подозрение на бактериальную инфекцию, при этом показателем бактериальной инфекции является уровень СРБ более 30 мг/л;

- *пневмония (внебольничная)* у детей (Союз педиатров России, 2021 г., проект) [8]: показания к исследованию уровня СРБ те же, что и при бронхите. Подчеркивается, что при типичной внебольничной пневмонии уровень СРБ достигает более 30–59 мг/л, при атипичной (микоплазменной, хламидийной) пневмонии повышение СРБ менее выражено. Исследование уровня СРБ при сомнении в диагнозе пневмонии и определении ее типа у госпитализированных детей входит в критерии качества специализированной медицинской помощи;
- *острый средний отит* (Национальная ассоциация отоларингологов, 2016 г.) [10]: показано определение уровня СРБ при тяжелом течении.

СРБ как индикатор бактериальной инфекции

Были определены критические уровни и динамика изменений концентрации СРБ при внебольничной пневмонии [11]. Так, например, при пневмонии легкой степени тяжести уровень СРБ составляет 50–60 мг/л, средней степени тяжести — 90–110 мг/л, тяжелой степени — 130–150 мг/л. Неблагоприятным признаком тяжелого течения, показанием к интенсификации антибактериальной и дезинтоксикационной терапии является уровень СРБ выше 150 мг/л. При пневмококковой и легионеллезной пневмониях в первые 32 ч болезни уровень СРБ может составлять 160–170 мг/л и 178–200 мг/л соответственно [11]. Показывают неэффективность лечения концентрация СРБ более 100 мг/л на 4-е сутки антибиотикотерапии, а также снижение уровня СРБ менее чем на 60% от первоначального уровня на 3-и сутки и менее чем на 90% от первоначального уровня на 7-е сутки антибактериальной терапии [11].

Точность диагностического теста как индикатора бактериальной инфекции повышается, когда он выступает частью алгоритма клинического исследования пациента с респираторной инфекцией [1, 2, 12]. В рекомендациях Европейского респираторного общества, опубликованных в 2011 г., вероятность диагноза внебольничной пневмонии предлагалось оценивать по уровню СРБ: ниже 20 мг/л при наличии симптомов в течение более 24 ч — диагноз пневмонии крайне маловероятен; более 100 мг/л — диагноз пневмонии оценивается как вероятный [13].

Возможность провести экспресс-тестирование уровня СРБ непосредственно во время приема позволяет минимизировать ненужную антибактериальную терапию и не подвергать пациентов риску потенциальных побочных эффектов. Особенно это актуально в условиях ограниченного времени, а также диагностической неопределенности, когда симптомы вирусных и бактериальных инфекций неспецифичны. Так, российское рандомизированное исследование по применению экспресс-теста на определение уровня СРБ показало, что врачи общей практики, которые использовали тест при остром кашле и/или инфекциях дыхательных путей, на 21,3% реже назначали антибиотики по сравнению с группой контроля (где решение вопроса о назначении антибиотика принималось только на основании клинической картины) [14].

СРБ как маркер воспаления при COVID-19

Исследование уровня СРБ в период пандемии COVID-19 не только не потеряло своей актуальности, но и приобре-

ло дополнительную значимость. Мониторинг маркеров воспаления, в том числе СРБ, в рамках биохимического анализа крови при подтвержденном COVID-19 включен в национальные рекомендации многих стран, в том числе в России [15–18]. При этом, по данным ресурса UpToDate, концентрация СРБ, ассоциированная с тяжелым течением COVID-19, превышает 100 мг/л (нормальное значение — менее 8 мг/л) [19].

Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 11 от 07.05.2021) характеризуют СРБ как основной лабораторный маркер активности процесса в легких [18]. Повышение уровня СРБ коррелирует с объемом поражения легочной ткани и является основанием для начала противовоспалительной терапии. Определение концентрации СРБ играет роль в диагностике и ведении пациентов с COVID-19 и позволяет оценивать:

- тяжесть течения, распространенность воспалительной инфильтрации и прогноз исхода пневмонии при COVID-19. В характеристику среднетяжелого течения COVID-19, наряду с клиническими показателями, включен и уровень СРБ более 10 мг/л; кроме этого, концентрация СРБ увеличивается у большинства пациентов одновременно с увеличением содержания интерлейкина (ИЛ) 6 и СОЭ;
- развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). При его развитии наряду с другими маркерами (ИЛ-6, D-димер, ферритин, фибриноген, триглицериды, лактатдегидрогеназа) рекомендуется определять уровень СРБ каждые 48–72 ч до получения стойкого отрицательного значения;
- развитие синдрома активации макрофагов. Нарастающий уровень СРБ является лабораторным показателем прогрессирующего синдрома активации макрофагов (наряду с нарастанием уровня ферритина и развитием двух-трехростковой цитопении);
- развитие сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 сопровождается в том числе повышением уровня СРБ;
- лабораторный мониторинг пациентов с COVID-19 включает определение уровня СРБ при среднетяжелом течении не позднее 24 ч после поступления, далее — не реже 2 раз в неделю, при тяжелом течении — не реже 1 раза в 2 дня;
- показания к патогенетической терапии. Уровень СРБ включен в перечень критериев, определяющих показания для назначения патогенетической терапии COVID-19. Среди других лабораторных показателей — число лейкоцитов и лимфоцитов, уровень ферритина и ИЛ-6 (не всегда доступны для рутинной диагностики). Показанием к назначению ингибиторов янус-киназы или ингибитора ИЛ-17 является повышение уровня СРБ в пределах 3–6 норм, ингибиторов или блокаторов ИЛ-6 — в пределах 6–9 норм, для назначения ингибиторов рецепторов ИЛ-6 или ингибитора ИЛ-1 β уровень СРБ должен превышать 9 норм или вырасти в 3 раза на 8–14-й день заболевания;
- показания для выписки из стационара. Одним из критериев выписки из стационара для продолжения лечения в амбулаторных условиях (до получения результата лабораторного исследования биологического материала на наличие РНК SARS-CoV-2)

является концентрация СРБ менее 10 мг/л [18].

СРБ и АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ: СМЕНА ПАРАДИГМЫ?

Пандемия COVID-19 заставила международное сообщество пересмотреть рекомендации по диагностике и лечению респираторных инфекций. Так, например, рекомендации Национального института здравоохранения Великобритании [20] для врачей первичного звена по ведению пациентов с внебольничной пневмонией ранее предлагали определять уровень СРБ при симптомах инфекции нижних дыхательных путей, если после клинического исследования диагноз пневмонии не был установлен и было неясно, назначать пациенту антибиотик или нет. Не следовало назначать антибиотик, если уровень СРБ был менее 20 мг/л, при уровне СРБ 20–100 мг/л рекомендовалось отсроченное назначение антибиотика (выдавался рецепт для последующего приема антибиотика при ухудшении симптомов), и при уровне СРБ выше 100 мг/л назначался антибиотик. Во время пандемии COVID-19 это руководство было отозвано и в настоящее время пересматривается [20]. Российское врачебное сообщество также ожидает обновленных рекомендаций, часть из них уже опубликована в виде проектов [8], часть — находится на пересмотре. Дальнейшие исследования покажут, будет ли в долгосрочной перспективе зависеть решение врача о назначении антибактериальной терапии при респираторной инфекции от результатов экспресс-теста на СРБ [2, 4, 21]. Внедрение таких тестов в рутинную практику врачей первичного звена должно рассматриваться в контексте инициатив по рациональному применению антибактериальной терапии.

Перед врачом первичного звена также встает вопрос, какой из воспалительных биомаркеров лучше использовать и насколько целесообразно назначать одновременно несколько тестов. В 2019 г. были опубликованы результаты проспективного когортного исследования почти 137 000 амбулаторных пациентов [22], которым при различных состояниях (в том числе при инфекциях) проводилось тестирование биомаркеров (включая СРБ или СОЭ либо одновременно оба теста). Было показано, что исследование СРБ имеет большую диагностическую точность при инфекциях по сравнению с определением СОЭ, а использование одновременно двух тестов лишь незначительно увеличивает диагностическую точность (что спорно с клинической точки зрения и нерационально — с экономической). Авторы предложили использовать определение уровня СРБ в качестве теста первой линии в большинстве случаев (инфекции, аутоиммунные состояния, рак).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, определение уровня СРБ традиционно использовалось клиницистами для оценки состояния пациентов с респираторными симптомами при заболеваниях органов дыхания и принятия решения о назначении антибактериальной терапии. Повышенный уровень СРБ характеризовал преимущественно бактериальные инфекции, при вирусных же инфекциях в основном отмечалось незначительное повышение концентрации СРБ. В клинических рекомендациях определение уровня СРБ включено в стандарт диагностики и критерии оценки качества медицинской помощи пациентам с респираторными заболеваниями,

прежде всего с пневмонией. Однако пандемия COVID-19 внесла коррективы в традиционное использование СРБ-теста для дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных инфекций. Определение концентрации СРБ как маркера воспаления при COVID-19, в первую очередь, позволяет оценить тяжесть течения, распространенность воспалительной инфильтрации и прогноз заболевания, но не используется для принятия решения о назначении антибактериальной терапии. Дальнейшие исследования необходимы для определения роли СРБ при респираторных заболеваниях в эпоху текущей пандемии COVID-19.

Литература

1. Aabenhus R., Jensen J.U.S., Jørgensen K.J. et al. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;11:CD010130. DOI: 10.1002/14651858.CD010130.pub2.
2. Cooke J., Llor C., Hopstaken R. et al. Respiratory tract infections (RTIs) in primary care: narrative review of C reactive protein (CRP) point-of-care testing (POCT) and antibacterial use in patients who present with symptoms of RTI. *BMJ Open Res*. 2020;7:e000624. DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000624.
3. Hardy V., Alto W., Keppel G.A. et al. Which Point-of-Care Tests Would Be Most Beneficial to Add to Clinical Practice? Findings From a Survey of 3 Family Medicine Clinics in the United States. *Point Care*. 2017;16(4):168–172. DOI: 10.1097/POC.0000000000000151.
4. 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). *EUnetHTA Jan 2019*. (Electronic resource.) URL: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/02/EUnetHTA_OTCA012_CRP-POCT_31012019.pdf (access date: 24.04.2021) (in Russ.).
5. Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации Минздрава России (проект). М.; 2018. (Электронный ресурс.) URL: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения: 24.04.2021). [Community-acquired pneumonia. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia (draft). М.; 2018. (Electronic resource.) URL: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (access date: 24.04.2021) (in Russ.).]
6. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации Минздрава России. М.; 2018. (Электронный ресурс.) URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/908> (дата обращения: 24.04.2021). [Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. М.; 2018. (Electronic resource.) URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/908> (access date: 24.04.2021) (in Russ.).]
7. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей. Клинические рекомендации Минздрава России. М.; 2016. (Электронный ресурс.) URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/9> (дата обращения: 24.04.2021). [Acute respiratory viral infection (ARVI) in children. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2016. (Electronic resource.) URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/9> (access date: 24.04.2021) (in Russ.).]
8. Сайт Союза педиатров России. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/index.php> (дата обращения: 24.04.2021). [Site of the Union of Pediatricians of Russia. (Electronic resource.) URL: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/index.php> (access date: 24.04.2021) (in Russ.).]
9. Острый бронхит у детей. Клинические рекомендации Минздрава России, 2016. (Электронный ресурс.) URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/239> (дата обращения: 24.04.2021). [Acute bronchitis in children. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia, 2016. (Electronic resource.) URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/239> (access date: 24.04.2021) (in Russ.).]
10. Отит средний острый. Клинические рекомендации Минздрава России, 2016. (Электронный ресурс.) URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/207> (дата обращения: 24.04.2021). [Otitis media acute. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia, 2016. (Electronic resource.) URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/207> (date of access: 24.04.2021) (in Russ.).]
11. Ершов А.В. С-реактивный белок в диагностике внебольничной пневмонии. *Consilium Medicum*. 2019;21(3):15–19. [Ershov A.V. C-reactive protein in the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Consilium Medicum*. 2019;21(3):15–19 (in Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190259.

12. Health Information and Quality Authority (HIQA). Health Technology Assessment of C-reactive protein point-of-care testing to guide antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in primary care settings. HTA report April 2019 Ireland. (Electronic resource.) URL: https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2019-05/HTA_C-reactive_Protein_Point_of_Care_Testing-FullReport.pdf (access date: 24.04.2021).
13. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17: E1–E59.
14. 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.
15. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut (STAKOB). Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. (Electronic resource.) URL: www.rki.de/covid-19-therapie (access date: 24.04.2021).
16. Chinese COVID Management Guidelines-19, Version 7; published on 3/3/2020 by R.P.C. National Health Commission and the National Administration of Traditional Medicine of R.P.C. (Electronic resource.) URL: <https://www.chinadaily.com.cn/pdf/2020/1/Clinical.Protocols.for.the.Diagnosis.and.Treatment.of.COVID-19.V7.pdf> (access date: 24.04.2021).
17. The Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU). COVID-19 First Line Report PS/DEA management organisational structure as part of an epidemic or pre-epidemic outbreak. (Electronic resource.) URL: <https://www.simeu.it/w/articoli/leggiArticolo/334/dir> (access date: 24.04.2021).

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

С-реактивный белок

Ключевой маркер воспаления

Количественный результат за 3 минуты

Маленький объем образца — всего 5 мкл

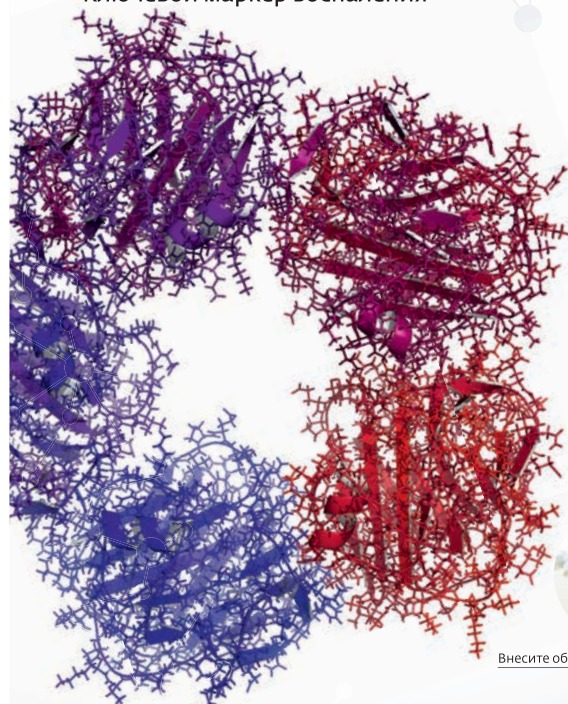
Широкий диапазон измерений
Цельная кровь: 8–200 мг/л
Сыворотка/плазма: 5–120 мг/л

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



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



Доступны тесты для анализатора NycoCard
NycoCard HbA1c
NycoCard CRP