



## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## Клиническое значение определения С-реактивного белка в диагностике внебольничной пневмонии

А.А. Бобылев<sup>1</sup>, С.А. Рачина<sup>1,2</sup>, С.Н. Авдеев<sup>3</sup>, Н.Н. Дехнич<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии,

<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», <sup>3</sup>ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России,

<sup>4</sup>ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Внебольничная пневмония — широко распространенное заболевание у взрослых, течение которого может быть ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Трудности рутинной диагностики внебольничной пневмонии предполагают внедрение в клиническую практику определения сывороточных биомаркеров воспаления. С-реактивный белок является ранним неспецифическим, но чувствительным маркером воспаления и тканевого повреждения. Анализ уровня С-реактивного белка может иметь прикладное значение для дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии, верификации этиологии заболевания, оценки тяжести течения, эффективности лечения и исхода.

**Ключевые слова.** Внебольничная пневмония, биомаркеры воспаления, С-реактивный белок, диагностика, прогноз.

**Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (2), 32-42.**

**В**небольничная пневмония (ВП) является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний. Заболеваемость ВП в развитых странах мира варьируется от 1 до 11,6‰ среди лиц молодого и среднего возраста и составляет 25-44‰ в возрастной категории старше 65 лет. Несмотря на эффективность и доступность современной системной антимикробной терапии (АМТ), смертность от ВП у пациентов старших возрастных групп, а также с больных с тяжелыми сопут-

ствующими заболеваниями остается высокой и достигает 15-30% [1-3].

Объективные трудности диагностики и дифференциальной диагностики ВП в различных группах больных, определяют необходимость в поиске новых методов исследования. Перспективным направлением считают изучение различных биомаркеров, отражающих течение общепатологических процессов, лежащих в основе патогенеза заболевания. Среди множества индикаторов воспаления, тканевого повреждения, апоптоза и оксидативного стресса одним из наиболее изученных является С-реактивный белок (С-РБ), концентрация которого у пациентов с ВП увеличивается [4-9].

### Общая характеристика С-реактивного белка

С-РБ был впервые идентифицирован и описан в 1930 г. как специфический белок, вступивший в присутствии ионов кальция в реакцию преципитации с С-полисахаридом *Streptococcus pneumoniae*, вследствие чего он и получил свое название [10, 11]. Данный белок определялся в крови пациентов с острыми заболеваниями (пневмококковой пневмонией, абсцессом легкого, стрептококковым эндокардитом, остеомиелитом, ревматической лихорадкой), что позволило высказать предположение о его возможной роли в развитии воспаления. Таким образом, С-РБ может рассматриваться как первый белок острой фазы воспаления, предложенный в качестве диагностического теста при пневмококковой пневмонии [12-14].

В последующих исследованиях было установлено,

Адрес: 214019, Смоленск, ул. Кирова, 46-а

что синтез С-РБ происходит в гепатоцитах и индуцируется провоспалительными цитокинами (преимущественно, интерлейкином-1, интерлейкином-6 и фактором некроза опухолей  $\alpha$ ) в ответ на системное воспаление и некроз тканей [15-18]. С-РБ является центральным компонентом острой фазы воспаления и обладает рядом свойств, типичных для иммуноглобулинов. Он взаимодействует с бактериальными полисахаридами, фосфохолином, гликолипидами, поврежденными мембранами и экспонированными ядерными антигенами, что способствует активации классического каскада комплемента. Кроме того, С-РБ связывается с Fc-рецепторами и стимулирует процессы фагоцитоза [10,19,20]. Данный белок является ранним неспецифическим, но чувствительным маркером воспаления и тканевого повреждения, содержание которого быстро повышается в ответ на системное воздействие инфекционного агента (в 10-100 раз), а затем начинает уменьшаться при нивелировании этого воздействия [17,21]. Нарастание концентрации С-РБ происходит в течение 4-6 часов после начала патологического процесса, его концентрация удваивается каждые 8 часов, достигая максимума через 36-50 часов, и постепенно снижается при устранении стимулирующего фактора [22].

Определение С-РБ в сыворотке крови является одним из наиболее валидированных и широко распространенных диагностических методов среди биомаркеров. Кроме того, доступность в рутинной клинической практике чувствительного количественного экспресс-теста на С-РБ позволяет получать результаты анализа в течение нескольких минут непосредственно "у постели больного", что является существенным преимуществом по сравнению с другими маркерами [18,23,24].

К классическим методам определения С-РБ в сыворотке крови относятся радиальная иммунодиффузия, иммунотурбидиметрия и нефелометрия с диапазоном регистрации концентраций белка в пределах 5-500 мг/л. Уровни С-РБ менее 5 мг/л в течение многих лет рассматривались как клинически незначимые. Более точное определение относительно низких концентраций белка считалось нецелесообразным. Иммунизация антител к С-РБ на частицах латекса позволила увеличить чувствительность метода приблизительно в 10 раз. В настоящее время нижняя граница области определения С-РБ при использовании высокочувствительной иммунотурбидиметрии с латексным усилением соответствует уровню 0,5 мг/л, что значительно расширило диагностические возможности использования данного биомаркера, в частности, в кардиологической практике [10,25].

Референсные значения С-РБ могут незначительно варьироваться в зависимости от применяемой методики, но, как правило, не выходят за пределы 10 мг/л. Данный уровень считается пороговым для исключения системного воспаления [19,26]. У 99% здоровых людей молодого возраста содержание С-РБ в сыворотке крови не превышало 10 мг/л, в то время как у 2/3 представи-

телей американской популяции данный показатель составлял менее 3 мг/л. По другим данным медиана концентрации С-РБ у здоровых молодых людей соответствует 0,8 мг/л при значении для перцентиля 90% — 3 мг/л [11,14,25].

Результаты первых исследований диагностической ценности С-РБ сыворотки крови свидетельствовали о том, что он является индикатором бактериального воспаления, однако разработка и использование высокочувствительной методики определения белка позволили рассматривать его в качестве универсального биомаркера при различных заболеваниях дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной, эндокринной и нервной систем [12,27-34]. Рядом авторов была показана взаимосвязь концентрации С-РБ в сыворотке крови с системными заболеваниями соединительной ткани [35-38], легочной гипертензией [39], интерстициальными заболеваниями легких [52-54], атеросклерозом, ишемической болезнью сердца [40,41], сердечной недостаточностью [42,43], артериальной гипертензией [44,45], ожирением, синдромом инсулинорезистентности, сахарным диабетом, метаболическим синдромом [46,47], нарушениями мозгового кровообращения [48,49], хроническими заболеваниями почек [50,51], болезнью Крона и язвенным колитом [52,53].

#### **Значение С-РБ в диагностике внебольничной пневмонии**

Первое упоминание о С-РБ как о диагностически значимом биомаркере воспаления ассоциировано именно с ВП пневмококковой этиологии. W. Tillet и T. Francis в 1930 г. оценивали содержание С-РБ в сыворотке крови полуколичественным методом по титру разведения в реакции преципитации с С-полисахаридом [12]. После усовершенствования метода и появления возможности количественного определения биомаркера возникла необходимость ранжирования содержания С-РБ с целью подтверждения/исключения пневмонии, а также ее дифференциальной диагностики с другими инфекционными и неинфекционными заболеваниями [14].

Целый ряд исследований был посвящен определению статистически достоверных пороговых значений С-РБ, приемлемых для подтверждения диагноза ВП у всех категорий больных. Следует отметить, что полученные результаты чрезвычайно варьируются и иногда отличаются десятикратно [54,55].

Минимальная концентрация С-РБ  $\geq 20$  мг/л, позволяющая с чувствительностью 73% и специфичностью 65% дифференцировать ВП и другие инфекции нижних дыхательных путей, была предложена А. Holm и соавт. [54].

Несколько более высокие пороговые значения биомаркера ( $>30$  мг/л и  $>33$  мг/л), достаточные для подтверждения ВП у первично обследуемых пациентов с кашлем и другими типичными симптомами инфекций нижних дыхательных путей, были получены S. van Vugt и соавт. в исследовании GRACE-09, а также J. Almirall и

соавт. (популяционное исследование “случай-контроль”, чувствительность теста – 83%, специфичность – 44%), соответственно [59,60].

Уровень С-РБ 40 мг/л в качестве приемлемого для верификации ВП был предложен по результатам двух независимых проспективных исследований, проведенных S. Flanders и соавт. (чувствительность – 70%, специфичность – 90%) и В. Müller и соавт. (чувствительность – 89%, специфичность – 52%) [55,57].

По данным проспективного наблюдательного исследования М. Bafadhel и соавт., для дифференциальной диагностики ВП и обострения бронхообструктивных заболеваний, в том числе бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), может использоваться концентрация С-РБ >48 мг/л с чувствительностью 91% и специфичностью 93% [56]. Другими авторами было показано, что для дифференциальной диагностики ВП и обострения ХОБЛ определенное значение имеет не только исходный уровень С-РБ в сыворотке крови, но и его ранняя динамика на фоне системной АМТ [61].

Пороговое значение концентрации С-РБ 50 мг/л является одним из наиболее часто рекомендуемых в исследованиях различного дизайна, посвященных дифференциальной диагностике ВП и других заболеваний со сходной клинической картиной [4-6,23,55]. В частности, данный уровень биомаркера позволял верифицировать ВП с чувствительностью 87% и специфичностью 65% у пациентов с типичными респираторными жалобами при первичном обследовании без применения рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) [55]. Аналогичные результаты были получены D. Stolz и соавт. в проспективном исследовании, которое проводилось с целью поиска алгоритма, позволяющего снизить частоту необоснованного назначения системной АМТ пациентам с респираторными симптомами (чувствительность метода – 94%, специфичность – 72%) [4]. Пороговый уровень С-РБ 50 мг/л предложен Н. Melbye и соавт. и Y. Kang и соавт. для дифференциальной диагностики ВП с неспецифическими инфекциями нижних дыхательных путей (чувствительность – 74%, специфичность – 96%) и туберкулезом легких (чувствительность – 50%, специфичность – 89%) [5,6]. J. Steurer и соавт. при остро возникшем кашле и лихорадке рекомендуют использовать три диапазона значений С-РБ сыворотки крови для верификации ВП и решения вопроса о целесообразности системной АМТ. При выявлении С-РБ в концентрации  $\leq 10$  мг/л антимикробные препараты не назначают; при его содержании 11-50 мг/л и наличии одышки показаны выполнение рентгенографии ОГК и системная АМТ, при отсутствии одышки, но сохраняющейся лихорадке используют то же звено алгоритма, а при отсутствии данных симптомов диагноз ВП может быть исключен; больным, у которых концентрация С-РБ превышает 50 мг/л, независимо от других условий проводится рентгенография ОГК и назначается АМТ [23].

Рядом авторов были получены более высокие поро-

говые значения С-РБ (от 100 до 200 мг/л), позволяющие с различной чувствительностью и специфичностью дифференцировать ВП и другие заболевания, сопровождающиеся респираторными симптомами и/или повышением температуры тела [4,6,55,57].

Определенный интерес представляет анализ диагностической ценности различных пограничных уровней С-РБ, ранжированных в рамках одного исследования. В. Müller и соавт. для подтверждения клиничко-лабораторного диагноза ВП рассматривали возможные пороговые значения С-РБ сыворотки крови (>40 мг/л, >50 мг/л, >100 мг/л и >200 мг/л), рассчитывая чувствительность и специфичность для каждого из них. Эти показатели составили 89% и 52%, 87% и 65%, 69% и 86%, 36% и 96%, соответственно [55]. Погораничным уровням С-РБ <50 мг/л, <100 мг/л, <125 мг/л и <150 мг/л, предложенным Y. Kang и соавт. для дифференциальной диагностики туберкулеза легких и пневмонии, соответствовали следующие показатели чувствительности и специфичности: 50% и 89%, 83% и 75%, 90% и 59%, 100% и 50%, соответственно [6].

Сравнительная характеристика исследований диагностической ценности определения С-РБ для верификации ВП представлена в табл. 1.

Таким образом, диагностическая ценность пороговых значений С-РБ существенно отличается: чувствительность метода может варьироваться от 36% до 94%, специфичность – от 44% до 96% [4,55,60]. Более того, статистические характеристики одного и того же пограничного уровня биомаркера у разных авторов также могут изменяться в широком диапазоне [55,57]. Данный факт, по-видимому, обусловлен различиями в дизайне исследований: особенностями целей и задач, критериев включения/исключения пациентов, характеристик сравниваемых клинических групп, подходов к построению диагностических моделей, проведению статистического анализа и т.д. Выбор приемлемого порогового значения С-РБ, вероятно, должен основываться на оценке чувствительности и специфичности, соотношение которых должно быть оптимальным для максимально эффективной верификации/исключения диагноза ВП в конкретной субпопуляции больных.

Наиболее целесообразно использовать рассматриваемый биомаркер для верификации сомнительных случаев ВП и дифференциальной диагностики с заболеваниями, сопровождающимися сходными респираторными симптомами (острая респираторная вирусная инфекция, бронхиальная астма, обострение хронического бронхита, ХОБЛ, декомпенсация хронической сердечной недостаточности) [15,18,56-58]. По некоторым данным, дополнительное применение С-РБ в диагностическом алгоритме целесообразно при клинической вероятности ВП не менее 10%. В случаях более низкой вероятности (5-10%) определение данного биомаркера в лечебных учреждениях первичного звена, по-видимому, не влияет на выявляемость пневмонии настолько, чтобы модифицировать тактику ведения пациента (назначение системной АМТ, направление на

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**ТАБЛИЦА 1. Сравнительная характеристика исследований диагностической ценности С-РБ для верификации ВП**

Автор (год)	Описание исследования	Пациенты (N)	ПЗ С-РБ (мг/л)	Ч (%)	С (%)	ППЗ (%)	ОПЗ (%)	AUC (95% ДИ)	p
Holm (2007) [54]	Верификация ВП у пациентов с ИНДП	≥18 лет; ИНДП (364)	≥20	73	65	24	94	-	<0,001
van Vugt (2013) [59]	Верификация ВП у пациентов с острым кашлем	Взрослые с острым кашлем (2820)	>30	-	-	15	97	0,77 (0,73-0,81)	<0,001
Almirall (2004) [60]	Верификация клинического диагноза ВП	>14 лет; ВП (226)	33,2	83	63	-	-	0,73	-
Flanders (2004) [57]	Верификация ВП у пациентов с острым кашлем	≥18 лет; острый кашель (168)	≥40	70	90	-	-	0,83	<0,0001
Bafadhel (2011) [56]	Дифференциальная диагностика ВП с обострением БА и ХОБЛ	18-93 лет; ВП (66), БА (96) и ХОБЛ (161)	>48	91	93	-	-	0,96 (0,93-1,00)	<0,0001
Melbye (1988) [5]	Верификация клинического диагноза ВП	≥15 лет; ВП (71)	>11 >50	82 74	60 96	28 80	- -	- -	- -
Stolz (2006) [4]	Верификация бактериальных ИНДП, требующих АМТ	Взрослые с ИНДП (243)	>50 >100	94 84	72 92	56 80	97 94	- -	- -
Kang (2008) [6]	Дифференциальная диагностика ВП с туберкулезом легких	18-88 лет; ВП (57) и туберкулез легких (30)	≥50 ≥100 ≥125 ≥150	50 83 90 100	89 75 59 50	71 64 54 52	77 89 92 100	0,86 (0,78-0,94)	<0,001
Müller (2007) [55]	Верификация ВП у пациентов с ИНДП	>18 лет; ИНДП (545)	>40 >50 >100 >200	89 87 69 36	52 65 86 96	- - - -	- - - -	0,90 (0,87-0,93)	<0,001

Примечание: ПЗ – пороговое значение, Ч – чувствительность, С – специфичность, ППЗ – положительное прогностическое значение, ОПЗ – отрицательное прогностическое значение, AUC – площадь под ROC-кривой (area under Receiver Operation Characteristic curve), ДИ – доверительный интервал, ИНДП – инфекция нижних дыхательных путей, БА – бронхиальная астма

госпитализацию) [62].

Кроме того, диагностическую ценность С-РБ может лимитировать срок от начала заболевания до момента анализа его исходной концентрации в сыворотке крови. В частности, у пациентов, обратившихся за медицинской помощью в течение первых 48 часов после развития ВП пневмококковой этиологии, концентрация С-РБ была значительно ниже, чем у аналогичных больных, обследованных в более поздние сроки [63].

Прикладное значение С-РБ как биомаркера воспаления при ВП заключается в первую очередь в повышении эффективности клинической верификации заболевания. Рядом авторов проведен сравнительный анализ двух диагностических моделей, одна из которых основана на изолированной оценке субъективных и объективных симптомов, а вторая дополнена показателем С-РБ. Клинические модели варьировались по комбинациям типичных жалоб и физических признаков, которые могли включать одышку, кашель, отделение мокроты, лихорадку, тахикардию, влажные хрипы (крепитацию) и ослабление дыхания при аускультации. В подавляющем большинстве исследований продемонстрировано достоверное повышение эффективности диагностики ВП при дополнении стандартного алгоритма определением содержания С-РБ в сыворотке крови [23,55,57,59,64]. При использовании клинической модели верификации ВП у пациентов с остро возникшим кашлем показано, что параллельное определение концентрации С-РБ ассоциировано с рестратификацией вероятности пневмонии, преимущественно в подгруппе больных с промежуточной веро-

ятностью ее наличия и наиболее эффективно для исключения заболевания [59]. Результаты проведенного исследования подтверждают положение о том, что оценка уровня С-РБ в первую очередь рекомендована в случаях сомнительного диагноза ВП.

Значимым прикладным аспектом определения С-РБ в сыворотке крови больных с инфекциями нижних дыхательных путей является сопоставление полученных данных с результатами рентгенологического исследования, которое по-прежнему является общепризнанным стандартом в диагностическом алгоритме при ВП. М. Skovgaard и соавт. при обследовании 705 пациентов с микробиологически верифицированными пневмококковыми инфекциями нижних дыхательных путей выявили двукратное повышение содержания С-РБ у больных с инфильтративными изменениями паренхимы легких по сравнению с таковым у пациентов с нормальной рентгенологической картиной: 163 (70-246) и 82 (36-140) мг/л, соответственно [65]. Еще более значимые различия исходной концентрации биомаркера получены при анализе выборки пациентов с остро возникшими респираторными симптомами в зависимости от положительного (наличие инфильтрации) или отрицательного результата рентгенографии ОГК (150 и 15 мг/л, соответственно,  $p < 0,001$ ). Кроме того, авторами доказана роль С-РБ как предиктора выявления выше упомянутых инфильтративных изменений в легких ( $p < 0,001$ ) [66]. Положительное прогностическое значение данного биомаркера воспаления для рентгенологического подтверждения ВП продемонстрировано и в некоторых других исследованиях [5,24,57,67]. В то же

время В. Müller и соавт. показали снижение специфичности дополнительного определения уровня С-РБ (при одинаковых пороговых точках чувствительности) для верификации ВП у пациентов с предварительным диагнозом инфекции нижних дыхательных путей и инфильтрацией легочной ткани, выявленной при рентгенографии ОГК, по сравнению с моделью, включавшей тех же больных и основанной только на результатах первичного клинического обследования [55].

### С-РБ и этиологическая верификация внебольничной пневмонии

К обязательным этапам диагностического алгоритма при ВП относится определение возбудителя и выявление возможной бактериемии. Попытки использовать С-РБ для предсказания этиологии заболевания предпринимались неоднократно. При этом прикладное значение биомаркера изучали как для различных групп микроорганизмов (типичные бактерии, атипичные возбудители, вирусы, грибы), так и для отдельных патогенов.

Показано, что относительно низкие исходные концентрации С-РБ могут рассматриваться в качестве предиктора неудачи микробиологической верификации диагноза ВП [68]. В ряде исследований типичная бактериальная пневмония ассоциировалась с более высоким содержанием рассматриваемого биомаркера воспаления по сравнению с таковым при небактериальной, вирусной, смешанной, атипичной ВП, а также ВП неустановленной этиологии [24,69,70-74]. J. Macfarlane и соавт. предложили пороговое значение концентрации С-РБ >50 мг/л для предсказания высокой вероятности бактериальной инфекции нижних дыхательных путей по сравнению с вирусной [75]. У пациентов с гемобластомами исходное содержание данного биомаркера в сыворотке крови при развитии грибковой инфекции нижних дыхательных путей достоверно превышает таковое при ВП, ассоциированной с другими микроорганизмами [76].

Сопоставление результатов определения С-РБ при верификации конкретных возбудителей пневмонии показало, что максимальные его концентрации регистрируются у пациентов с ВП, вызванной *S. pneumoniae* и *Legionella pneumophila* [14]. Однако полученные уровни биомаркера могут существенно варьироваться и, по данным различных авторов, составляют для *S. pneumoniae* от 127,3 до 292 мг/л; для *L. pneumophila* — от 127,5 до 252,3 мг/л [60,77-81]. Тем не менее, в некоторых исследованиях получены достоверные различия концентраций С-РБ у пациентов с пневмококковой и легионеллезной ВП и больных групп сравнения: 149 мг/л при наличии *S. pneumoniae*, 47 и 28 мг/л — *Mycoplasma pneumoniae* и респираторных вирусов, соответственно ( $p < 0,001$ ); 250 мг/л в случае идентификации *L. pneumophila* и 150 мг/л при любой другой этиологии заболевания ( $p = 0,0003$ ) [78,79].

R. Menéndez и соавт. предложили использовать кон-

центрацию биомаркера  $\geq 220$  мг/л в качестве пороговой для возможной дифференциальной диагностики ВП, вызванной *S. pneumoniae* и *L. pneumophila*, тогда как R. Bellmann-Weiler и соавт. не выявили статистически значимых различий содержания С-РБ при инфицировании данными микроорганизмами [80,82]. Выявление других ключевых возбудителей ВП, как правило, ассоциировано с более низкими исходными концентрациями рассматриваемого биомаркера, которые также весьма вариабельны: *Haemophilus influenzae* — от 103,5 до 125 мг/л; *M. pneumoniae* — от 47 до 139 мг/л; *Chlamydophila pneumoniae* — от 98,7 до 200 мг/л; бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*) — от 101,8 до 201 мг/л; респираторные вирусы — от 28 до 154 мг/л [77,78,80,81,83].

По данным ряда исследований, развитие бактериемии у пациентов с ВП сопровождается достоверным повышением содержания С-РБ по сравнению с таковым у пациентов с отрицательными результатами гемокультуры: 328 и 181 мг/л ( $p < 0,001$ ) и 233 и 161 мг/л ( $p = 0,002$ ), соответственно [80,83].

При этом пневмококковая бактериемия характеризуется еще более высокими концентрациями биомаркера по сравнению с ВП, при которых *S. pneumoniae* не выявлен при культуральном исследовании крови, но идентифицирован другими методами: 337 и 238 мг/л ( $p < 0,001$ ) и 292 и 173 мг/л ( $p < 0,05$ ), соответственно [80,81,83].

Сравнительная характеристика исследований содержания С-РБ у пациентов с различной этиологией инфекций нижних дыхательных путей представлена в табл. 2.

Несмотря на изложенное выше, большинство авторов оценивают скептически возможность использования С-РБ в качестве предиктора этиологии ВП, так как его концентрация в сыворотке определяется не только влиянием возбудителя, но и другими независимыми факторами (например, тяжестью течения заболевания). Кроме того, диапазоны концентраций показателя при верификации различных микроорганизмов могут перекрещиваться, а результаты определения биомаркера при идентификации конкретных патогенов остаются чрезвычайно вариабельными [11,18,72].

### Значение С-РБ в оценке тяжести течения, эффективности лечения и прогноза внебольничной пневмонии

Концентрация С-РБ в сыворотке крови у больных ВП коррелирует с тяжестью заболевания. Высокий исходный уровень биомаркера, его длительное персистирование, а также нарастание в динамике ассоциировано с неблагоприятным течением пневмонии [14,18,57,84]. S. Bello и соавт. выявили достоверное увеличение начальной концентрации С-РБ у больных с осложненным течением ВП (учитывались все клинически значимые патологические состояния, возникшие в течение 30 суток от начала пребывания в стационаре) [70]. J. Chalmers и соавт. установили, что сывороточная кон-

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ТАБЛИЦА 2. Сравнительная характеристика исследований С-РБ у пациентов с ИНДП, вызванных разными возбудителями

Автор (год)	Описание исследования	Пациенты (N)	ПЗ С-РБ (мг/л)	С-РБ (мг/л)							p
				<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>M. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>L. pneumophila</i>	Респ. вирусы	
Macfarlane (2001) [75]	ИНДП разной этиологии: бактериальная/ атипичная vs вирусная/неуточненная	≥16 лет; ИНДП (319)	≥50	-	-	-	-	-	-	-	0,004
Almirall (2004) [60]	ВП разной этиологии	>14 лет; ВП (89)	-	142,9	123,8	106,4	125,8	-	178,0	98,3	0,0002* 0,033**
El-Solh (2006) [77]	ВП разной этиологии	≥65 лет; ВП (301)	-	127,3	103,5	56,6	98,7	101,8 122,4	127,2	76,6	-
García Vazquez (2003) [78]	ВП разной этиологии и пороговое значение С-РБ для предсказания легионеллезной ВП	>14 лет; ВП (258)	>250	171,5	129,3	160,2	117,4	-	52,3	144,5	<0,0001 <sup>‡</sup> 0,24 <sup>‡‡</sup>
Lehtomaki (1988) [79]	ВП разной этиологии и пороговое значение С-РБ для пневмококковой ВП vs атипичной/вирусной ВП	20,5±0,5 лет; ВП (106)	>85	146	-	47	-	-	-	28	<0,001
Menendez (2012) [80]	ВП разной этиологии и пороговое значение С-РБ для легионеллезной vs пневмококковой ВП	Взрослые с ВП (685)	>220	198,5	125	139	190	201	249	154	0,01
Ortqvist (1995) [81]	ВП разной этиологии и наличие vs отсутствие пневмококковой бактериемии	≥18 лет; ВП (203)	-	173 <sup>§</sup> 292 <sup>§§</sup>	-	100	-	-	-	123	<0,01
Hohenthal (2009) [83]	ВП разной этиологии и пороговое значение С-РБ для предсказания бактериемии	Взрослые с ВП (384)	≥230	291	-	133	200	-	-	113	<0,001 <sup>†</sup> <0,01 <sup>††</sup> >0,05 <sup>†††</sup>

Примечание: ПЗ – пороговое значение; Респ. вирусы – респираторные вирусы; \* для *S. pneumoniae*, \*\* для *L. pneumophila*; <sup>‡</sup> для порогового значения С-РБ при легионеллезной ВП, <sup>‡‡</sup> для всех возбудителей, кроме *L. pneumophila*; <sup>§</sup> отсутствие бактериемии, <sup>§§</sup> наличие бактериемии; <sup>†</sup> для порогового значения С-РБ, <sup>††</sup> для *S. pneumoniae*, <sup>†††</sup> для остальных возбудителей

центрация С-РБ >100 мг/л у пациентов, госпитализированных с ВП, является независимым предиктором последующего развития парапневмонического плеврита или эмпиемы плевры [85]. Напротив, относительно невысокое исходное значение данного показателя или его снижение в первые 72 часа после начала лечения достоверно уменьшает риск возникновения различных осложнений [86, 87].

Опубликованы данные о возможной корреляции концентрации С-РБ при ВП с динамикой состояния пациента, скоростью клинического ответа, длительностью госпитализации и сроками выздоровления, а также стратификацией риска терапевтической неудачи. При этом прогностическое значение имеет определение не только исходного содержания биомаркера, но и его динамики [11, 14, 88-90]. А. Акрам и соавт. показали, что стабилизация клинического состояния по критериям Халма (температура тела ≤37,8°C, частота сердечных сокращений ≤100 в минуту, частота дыхательных движений ≤24 в минуту, систолическое АД ≥100 мм рт. ст., сатурация крови кислородом ≥90% или напряжение кислорода в артериальной крови ≥60 мм рт. ст., нормальный психический статус, пероральное питание) сопровождалось двукратным снижением концентрации С-РБ в сыворотке крови [91]. При сравнении двух групп больных ВП, у которых состояние стабилизировалось в первые 72 ч (1-я группа) и позднее (2-я группа), были выявлены достоверные различия по уровню С-РБ в день госпитализации (122 и 173 мг/л, соответ-

ственно, p=0,0001) и на третьи сутки терапии (42 и 70 мг/л, p=0,0003) [87]. При анализе кинетики С-РБ на четвертые сутки лечения доказано, что его значение 100 мг/л может использоваться как пороговое для предсказания последующего неблагоприятного течения ВП [83]. Наряду с этим, М. Kolditz и соавт. продемонстрировали неэффективность прогнозирования клинической нестабильности пациентов с ВП через 72 часа после госпитализации с использованием концентрации С-РБ: при проведении логистического регрессионного анализа АУС составила 0,51, что соответствует равновероятной классифицирующей способности признака. При этом исходные концентрации белка в группах пациентов, состояние которых было стабильным или нестабильным на четвертые сутки лечения, практически не различались: 214 и 220 мг/л, соответственно (p=0,62) [88]. В ряде исследований показана зависимость результатов определения С-РБ от скорости клинического ответа на терапию ВП. Так, у пациентов с ранним клиническим ответом исходный уровень С-РБ был меньше, а его снижение в динамике оказалось более значительным, чем у пациентов с медленным разрешением симптомов или отсутствием должного улучшения состояния [89, 92, 93].

С относительно высокой концентрацией биомаркера в сыворотке крови при первичном анализе ассоциирована также и более продолжительная госпитализация пациентов с ВП [14, 94]. Быстрое снижение содержания С-РБ по сравнению с исходным, как правило, свиде-

тельствует об адекватном лечении инфекции нижних дыхательных путей [11,95]. Напротив, вероятность терапевтической неудачи существенно возрастает при наличии и сохранения высоких концентраций биомаркера, а также при увеличении данного показателя в динамике [84,89,90,96]. В частности, А. Ruiz-Gonzalez и соавт. разработали диагностическую модель, в которой повышение содержания С-РБ в течение первых 4 суток от начала лечения ВП является предиктором истинной терапевтической неудачи (чувствительность – 68,2%, специфичность – 92,9%) [89]. R. Menendez и соавт. также доказали прогностическую ценность определения данного биомаркера (исходно и в динамике) для стратификации риска терапевтической неудачи у пациентов с ВП. Более высокие сывороточные концентрации С-РБ как в первые, так и на третьи сутки госпитализации были независимыми предикторами терапевтической неудачи вне зависимости от срока ее констатации (ранняя, поздняя, суммарная) [90].

Согласно результатам большинства исследований, предшествующая АМТ не влияет на исходные концентрации С-РБ (в отличие, например, от прокальцитонина), что повышает его диагностическую ценность [11,61,80,97,98]. Однако U. Hohenthal и соавт. установили, что содержание данного белка на момент госпитализации у больных ВП, получавших системную АМТ, может быть ниже, чем у пациентов, лечение которым было назначено только в стационаре ( $178 \pm 91$  и  $221 \pm 127$  мг/л, соответственно,  $p=0,014$ ) [83].

Анализ сывороточных концентраций биомаркера в динамике может использоваться для непосредственной оценки эффективности системной АМТ при ВП [11,99]. Кроме того, ежедневное определение С-РБ позволяет уменьшить продолжительность применения антибиотиков, частоту развития нежелательных лекарственных реакций, риск селекции антибиотикорезистентности, а также сократить медицинские затраты на лечение больных с тяжелой ВП [19,92].

В настоящее время широкое применение в рутинной клинической практике находят различные прогностические шкалы, которые могут использоваться для оценки тяжести течения и исхода ВП, решения вопроса о необходимости стационарного лечения и госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). К наиболее распространенным относятся индекс тяжести пневмонии (PSI), или шкала PORT (Pneumonia Outcomes Research Team), включающая 20 клинических, лабораторных и рентгенологических признаков ВП, по которым пациента стратифицируют на 5 классов риска (I-V); шкала CURB/CRB-65, учитывающая 5 критериев (нарушение сознания вследствие пневмонии, повышение содержания азота мочевины [неприменимо для CRB-65], тахипноэ, артериальная гипотония, возраст  $\geq 65$  лет), выявление каждого признака соответствует 1 баллу, итоговая сумма которых может варьироваться от 0 до 5 и прямо пропорциональна риску неблагоприятного исхода заболевания [100, 101].

Целый ряд исследований посвящен анализу корреляции между содержанием С-РБ в сыворотке крови, результатами стратификации тяжести и прогноза ВП с помощью диагностических шкал и наличием показаний для стационарного лечения пациента (в том числе в ОРИТ) [69,77,86,88,102]. В частности, Р. Espana и соавт. у пациентов с нетяжелой ВП выявили достоверное увеличение концентрации С-РБ, которое было прямо пропорциональным итоговому баллу по шкале CURB-65 (0-1-2). У больных, требующих госпитализации, содержание С-РБ было выше, чем у пациентов, которым проводилось амбулаторное лечение [69]. При оценке прогностической ценности рассматриваемого биомаркера как предиктора тяжести течения ВП аналогичная динамика его уровня выявлена для всех рангов данной шкалы (0-1-2-3-4-5), при этом получены статистически значимые различия содержания С-РБ у пациентов с нетяжелым (балл CURB-65 от 0 до 2) и тяжелым (балл CURB-65 от 3 до 5) течением заболевания [94]. При анализе динамики концентрации С-РБ у пациентов с ВП различной степени тяжести (классы I-V по шкале PSI и 0-5 по шкале CURB-65) продемонстрировано достоверное увеличение сроков снижения его содержания в сыворотке крови на 50% от исходного только в группе пациентов с итоговой оценкой 5 по обеим шкалам и, как следствие, с наиболее высоким показателем 30-дневной летальности [91].

При ранжировании 384 больных ВП по шкале PSI с параллельным определением содержания С-РБ выявлена статистически значимая тенденция к его повышению пропорционально увеличению степени риска: I класс –  $163 \pm 88$  мг/л, II класс –  $200 \pm 104$  мг/л, III класс –  $232 \pm 139$  мг/л, IV класс –  $220 \pm 140$  мг/л и V класс –  $320 \pm 126$  мг/л ( $p < 0,001$ ). Кроме того, получены достоверные различия исследуемого показателя при формировании двух смешанных клинических групп ( $180 \pm 97$  мг/л [I-III класс PSI] и  $236 \pm 139$  мг/л [IV-V класс PSI], соответственно,  $p < 0,001$ ), а так же у пациентов, госпитализированных в ОРИТ и не нуждавшихся в проведении интенсивной терапии ( $270 \pm 163$  и  $94 \pm 111$  мг/л, соответственно,  $p < 0,001$ ) [70,83]. Прогностическое значение высоких концентраций сывороточного С-РБ как вероятного предиктора необходимости перевода больных ВП в ОРИТ показано также в других исследованиях [88,91,102].

Наряду с этим, опубликованы противоположные результаты анализа ассоциации уровня С-РБ с индексом тяжести и прогноза при ВП [6,55,77,103-105]. В этих исследованиях не выявлено корреляции между исследуемым биомаркером воспаления и оценкой по основным диагностическим шкалам. Недостоверные различия результатов определения С-РБ продемонстрированы в варибельных по дизайну исследованиях: как при формировании отдельных клинических групп по каждому классу PSI (PORT) или итоговому баллу CURB/CRB-65, так и при сравнительном анализе комбинаций нескольких рангов.

Наряду с диагностическими шкалами, определенное

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ТАБЛИЦА 3. Сравнительная характеристика исследований влияния сывороточного С-РБ на течение и прогноз при ВП

Автор (год)	Описание исследования	Пациенты (N)	СРБ (мг/л)		Ч (%)	С (%)	ОР (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	AUC (95% ДИ)	p	
			ПЗ	Прогноз ВП							
				(+)							(-)
Bello (2012) [8]	Влияние С-РБ на вероятность летального исхода в течение 1 года (AUC) и осложненного течения ВП (ОШ)	>18 лет; ВП (228)	-	-	-	-	-	1,04 (1,01-1,06)	0,66 (0,58-0,73)	0,002* 0,03**	
Chalmers (2009) [85]	Пороговое значение С-РБ для прогнозирования осложнений ВП (плеврит, эмпиема плевры)	Взрослые с ВП (1269)	>100	-	-	-	-	15,7 (3,69-66,9)	-	0,0002	
Hohenthal (2009) [83]	Влияние С-РБ на тяжесть и прогноз ВП: госпитализация в ОРИТ (AUC), смерть, оценка по шкале PORT (ПЗ, ОШ)	Взрослые с ВП (384)	50 <sup>†</sup>	180 <sup>‡</sup> 201 <sup>‡‡</sup>	236 <sup>‡</sup> 217 <sup>‡‡</sup>	-	-	1,22 <sup>‡</sup> (1,11-1,34)	0,64 (0,52-0,58)	<0,001 <sup>‡</sup> 0,998 <sup>‡‡</sup>	
Ruiz- Gonzalez (2010) [89]	Влияние кинетики С-РБ (1-4 сутки) на результаты лечения ВП: ранний клинический эффект vs отсутствие эффекта	>18 лет; ВП (285)	-	218 <sup>§</sup> 50 <sup>††</sup>	195 <sup>‡</sup> 242 <sup>††</sup>	68	93	-	0,80 (0,78-0,96)	0,28 <sup>§</sup> <0,001 <sup>††</sup>	
Menendez (2008) [90]	Влияние кинетики С-РБ (1-3 сутки) на результаты лечения ВП (вероятность отсутствия эффекта)	Взрослые с ВП (453)	≥219 <sup>а</sup>	136 <sup>а</sup> 45 <sup>аа</sup>	232 <sup>а</sup> 121 <sup>аа</sup>	54	72	-	2,6 <sup>а</sup> (1,5-4,6) 3,4 <sup>аа</sup> (1,7-6,7)	-	0,0001
Thiem (2009) [104]	Влияние С-РБ на 30-дневную летальность при ВП	≥65 лет; ВП (438)	-	82,1	76,1	-	-	-	1,00 (0,97-1,03)	-	0,33
Claessens 2010) [105]	Влияние С-РБ на выбор места лечения ВП: стационарное vs амбулаторное	≥18 лет; ВП (549)	-	103	150,2	-	-	-	0,59 (0,54-0,64)	-	<0,01
Lee (2011) [108]	Влияние С-РБ на 28-дневную летальность при ВП	Взрослые с ВП (424)	≥143	130	180	-	-	2,0 (1,1-3,4)	1,04 (1,00-1,07)	0,61 (0,55-0,68)	<0,001 <sup>р</sup> 0,025 <sup>рр</sup> 0,015 <sup>ррр</sup>
Kruger (2010) [97]	Влияние С-РБ на 28-дневную летальность при ВП в зависимости от отсутствия/наличия предшествующей АМТ	≥18 лет; ВП (991)	>72,4	107 <sup>†</sup>	144 <sup>†</sup>	-	-	2,67 <sup>†</sup> (1,38-5,17) 0,82 <sup>††</sup> (0,22-3,06)	-	0,62 <sup>†</sup> 0,006 <sup>††</sup> >0,05 <sup>†††</sup>	0,0016 <sup>††††</sup> 0,006 <sup>††</sup> >0,05 <sup>†††</sup>
Chalmers (2008) [86]	Влияние С-РБ на течение и прогноз ВП: 30-дневная летальность, необходимость проведения ИВЛ и/или инотропной поддержки, развитие осложнений (ОШ по ПЗ)	Взрослые с ВП (570)	<100	101 <sup>†</sup>	110 <sup>††</sup>	-	-	-	0,18 <sup>§</sup> (0,04-0,85) 0,21 <sup>§§</sup> (0,14-0,4) 0,05 <sup>§§§</sup> (0,01-0,35)	0,56 <sup>†††</sup>	0,03 <sup>§</sup> 0,002 <sup>§§</sup> 0,003 <sup>§§§</sup>
Seppa (2001) [109]	Влияние С-РБ на 30-дневную летальность при ИНДП	≥65 лет; тяжелые ИНДП (950)	≥100	76	136	-	-	-	2,5 (1,2-5,1)	-	<0,001
Kolditz (2010) [88]	Влияние С-РБ на течение и прогноз ВП: клиническая нестабильность на 4 сутки, летальность	Взрослые с ВП (59)	-	220 <sup>§</sup> 200 <sup>§§</sup>	214 <sup>§</sup> 229 <sup>§§</sup>	-	-	-	0,51 <sup>§</sup> (0,36-0,67) 0,42 <sup>§§</sup> (0,22-0,63)	0,48 <sup>§</sup> 0,62 <sup>§§</sup>	
El-Solh (2006) [77]	Влияние С-РБ на прогноз ВП: повторная госпитализация, летальность в течение 1 года	≥65 лет; ВП (301)	-	101,4	113,2	-	-	-	-	-	0,1
Zhydkov (2015) [112]	Влияние кинетики С-РБ (1, 3, 5 и 7 сутки) на 30-дневную летальность при ВП	Взрослые с ВП (925)	-	155,5	153	-	-	-	0,99 <sup>†</sup> (0,75-1,30) 1,40 <sup>‡</sup> (0,86-2,27) 1,92 <sup>‡‡</sup> (1,15-3,19) 3,46 <sup>‡‡‡</sup> (1,82-6,56)	0,45 <sup>†</sup> 0,62 <sup>‡</sup> 0,68 <sup>‡‡</sup> 0,78 <sup>‡‡‡</sup>	1 0,933 <sup>†</sup> 0,171 <sup>‡</sup> 0,013 <sup>‡‡</sup> <0,001 <sup>‡‡‡</sup>

Примечание: ПЗ – пороговое значение; (+) – благоприятный прогноз, (-) – неблагоприятный прогноз; Ч – чувствительность; С – специфичность; ОР – относительный риск; ОШ – отношение шансов; AUC – площадь под ROC-кривой; ДИ – доверительный интервал; \*для ОШ, \*\*для AUC; †оценка по шкале PSI (I-II класс vs III-V класс), ‡летальность; †1-е сутки лечения, ††4-е сутки лечения; †††1-е сутки лечения, ††††3-и сутки лечения; †††††для прогноза, †††††для ОШ, †††††для ОР по ПЗ; †отсутствие предшествующей АМТ, ††наличие предшествующей АМТ; †††для ОР по ПЗ, ††††для прогноза; †††30-дневная летальность, ††††необходимость проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и/или инотропной поддержки, †††††развитие осложнений; ††клиническая нестабильность на 4 сутки, †††летальность; †1-е сутки лечения, ††3-и сутки лечения, †††5-е сутки лечения, ††††7-е сутки лечения.



прикладное значение имеет использование С-РБ для прямой оценки прогноза при ВП. Целый ряд исследований различного дизайна посвящен данному клиническому аспекту. В большинстве из них в качестве конечной точки рассматривается летальность в течение определенного срока после госпитализации (28, 30, 180 или 540 дней) [86,97,106,107]. При этом представленные разными авторами результаты вариabельные, неоднозначные, а иногда и противоречивые. Так, при изучении прогностической ценности биомаркера J. Lee и соавт. выявили достоверно более высокие исходные концентрации С-РБ у умерших пациентов по сравнению с таковыми у выживших ( $180 \pm 103$  и  $130 \pm 95$  мг/л, соответственно,  $p < 0,001$ ). Авторами доказано уменьшение риска неблагоприятного исхода ВП у пациентов с относительно низким содержанием данного белка [108]. Аналогичные результаты при оценке 28-дневной летальности получены S. Krüger и соавт., но только в группе больных ВП, не получавших системную АМТ [97]. В некоторых исследованиях предложены пороговые значения биомаркера, а именно, 100 мг/л и 250 мг/л, исходное превышение которых достоверно увеличивает риск летального исхода у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей [86,109].

Определенный интерес представляет оценка динамики содержания С-РБ у пациентов с ВП. Имеются данные о том, что ежедневное определение концентраций биомаркера в сыворотке крови может использоваться в качестве предиктора прогноза заболевания [92]. В частности, R. Smith и соавт. выявили нарастание содержания С-РБ, предшествующее смерти пациентов от ВП [84]. В свою очередь, недостаточное снижение его концентрации в динамике (менее чем на 25% от исходной ко второму дню лечения и менее чем на 50% к четвертому дню) также ассоциировано с повышением риска 30-дневной летальности [86,110]. Более низкие средние значения сывороточного С-РБ на пятые сутки госпитализации были получены у пациентов с последующим благоприятным исходом ВП легионеллезной и пневмококковой этиологии по сравнению с аналогичной когортой умерших больных ( $82,2 \pm 12,7$  и  $133,2 \pm 22,6$  мг/л, соответственно,  $p = 0,018$ ) [82]. В то же время при оценке отдаленного прогноза ВП пациенты с максимальными пиковыми концентрациями С-РБ на фоне лечения характеризовались самым низким риском смерти в течение 540 дней (18 месяцев) после госпитализации [107].

В литературе представлено достаточно данных, указывающих на отсутствие достоверной связи между концентрациями С-РБ и летальностью (в том числе и отсроченной) пациентов с ВП [15,83,92,106,111,112]. В представленных исследованиях, отличных по дизайну, не получено статистически значимых различий исходной концентрации С-РБ при благоприятном и неблагоприятном (смерть или повторная госпитализация в будущем) исходах ВП:  $236 \pm 184$  и  $239 \pm 116$  мг/л,  $p = 0,591$  ( $n = 63$ , тяжелая ВП) [92];  $155$  (79-242) и  $143$  (77-246) мг/л,  $p = 0,91$  ( $n = 191$ , тяжелая ВП) [93];  $101,4$  (64,4-

$124,3$ ) и  $113,2$  (77,8-140,1) мг/л,  $p = 0,1$  ( $n = 301$ , ВП различной степени тяжести, больные пожилого возраста) [77];  $155,5$  (74,4-252) и  $153$  (75-258) мг/л,  $p = 1,0$  ( $n = 925$ , ВП различной степени тяжести) [112];  $302,9 \pm 19,7$  и  $281,1 \pm 36,7$  мг/л,  $p > 0,05$  ( $n = 61$ , ВП различной степени тяжести, вызванная *S. pneumoniae* или *L. pneumophila*) [82];  $99,0 \pm 87,5$  и  $100,8 \pm 87,3$  мг/л,  $p = 0,33$  ( $n = 391$ , ВП различной степени тяжести, больные пожилого возраста) [104].

Некоторыми авторами показано, что оценка сывороточных концентраций С-РБ на фоне лечения также недостаточно информативна для прогноза риска летального исхода [95,112]. Таким образом, вопрос о прогностической ценности С-РБ у пациентов с ВП в настоящее время остается нерешенным и нуждается в дальнейших исследованиях. Сравнительная характеристика исследований влияния концентрации С-РБ на течение и прогноз ВП представлена в табл. 3.

### Заключение

Сывороточный С-РБ является одним из наиболее изученных биомаркеров воспаления. Многочисленные исследования продемонстрировали возможность использования количественного определения С-РБ в сыворотке крови для диагностики ВП (в том числе дифференциальной), предсказания этиологии заболевания, оценки тяжести течения, риска осложнений и прогноза у данной категории пациентов. Включение количественного определения С-РБ в рутинную клиническую практику наиболее перспективно в случаях неопределенного диагноза ВП и необходимости ее дифференциальной диагностики с другими заболеваниями со сходными клиническими проявлениями, так как данный подход позволяет снизить частоту необоснованной системной АМТ. Однократное или повторное определение С-РБ, наряду с другими подходами, может использоваться для выделения групп высокого риска неблагоприятного течения и/или прогноза ВП, нуждающихся в наиболее интенсивном медицинском наблюдении. Немаловажным фактом является доступность количественного определения С-РБ в лечебных учреждениях Российской Федерации, а также невысокая стоимость данного исследования.

1. Trotter CL, Stuart JM, George R, et al Increasing hospital admissions for pneumonia. *England Emerg Infect Dis* 2008;14:727-33.
2. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации. Пульмонология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2005.
3. Чучалин А.Г. Респираторная медицина. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
4. Stolz D, Christ-Crain M, Gencay MM et al. Diagnostic value of signs, symptoms and laboratory values in lower respiratory tract infection. *Swiss Med Wkly* 2006;136(27-28):434-40.
5. Melbye H, Straume B, Aasebø U et al. The diagnosis of adult pneumonia in general practice The diagnostic value of history, physical examination and some blood tests. *Scand J Prim Health Care* 1988;6(2):111-7
6. Kang YA, Kwon SY, Yoon HI et al. Role of C-reactive protein and procalcitonin in differentiation of tuberculosis from bacterial community acquired pneumonia. *Korean J Intern Med* 2009;24(4):337-42.
7. Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н. и др. Диагностическое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей  $\alpha$  для диагностики внебольничной пневмонии у лиц с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2015;17(2):19.
8. Bobilev A, Rachina S, Kozlov R, Belkova Y. Assessment of serum C-reactive protein level to improve community-acquired pneumonia diagnostics in patients with chronic heart failure. In: *Proceedings of 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Copenhagen, 25-28 Apr. 2015;P1436..
9. Bobilev A, Rachina S, Avdeev S, et al. Utility of different serum biomarkers in

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- patients with community-acquired pneumonia and chronic heart failure. In: Proceedings of 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Amsterdam, 9-12 Apr 2016:EP0020.
10. Вельков В.В. С-реактивный белок – структура, функция, методы определения, клиническая значимость. *Лабораторная медицина* 2006;8:1-7.
  11. Krüger S, Welte T. Biomarkers in community-acquired pneumonia. *Expert Rev Respir Med* 2012;6(2):203-14.
  12. Tillet WS, Francis T. Serological reaction in pneumonia with a non-protein somatic fraction of *Pneumococcus*. *J Exp Med* 1930;52:561-71.
  13. Abernethy TJ, Avery OT. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood: I Distribution of the reactive protein in patients' sera and the effect of calcium on the flocculation reaction with C polysaccharide of pneumococcus. *J Exp Med* 1941;73:173-82.
  14. Luna CM. C-reactive protein in pneumonia: let me try again. *Chest* 2004;125(4):1192-5.
  15. Florin TA, Ambroggio L. Biomarkers for community-acquired pneumonia in the emergency department. *Curr Infect Dis Rep* 2014;16:451.
  16. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, et al. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990;12:1179-86.
  17. Arinzon Z, Peisakh A, Schrire S, et al. C-reactive protein (CRP): An important diagnostic and prognostic tool in nursing-home-associated pneumonia. *Arch Gerontol Geriatrics* 2011;53:364-9.
  18. Brown JS. Biomarkers and community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009;64(7):556-8.
  19. Seligman R, Ramos-Lima LF, Oliveira VA, et al. Biomarkers in community-acquired pneumonia: A state-of-the-art review. *Clinics* 2012;67(11):1321-5.
  20. Mold C, Gewurz H, Du Clos TW. Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology* 1999;42:23-30.
  21. Palazzo SJ, Simpson T, Schnapp L, et al. Biomarkers for ventilator-associated pneumonia: review of the literature. *Heart Lung* 2011;40(4):293-8.
  22. Summah H, Qu JM. Biomarkers: A definite plus in pneumonia mediators. *Inflamm* 2009;2009:675753.
  23. Steurer J, Held U, Spar A, et al. A decision aid to rule out pneumonia and reduce unnecessary prescriptions of antibiotics in primary care patients with cough and fever. *BMC Med* 2011;9:56.
  24. Engel MF, Paling FP, Hoepelman AIM, et al. Evaluating the evidence for the implementation of C-reactive protein measurement in adult patients with suspected lower respiratory tract infection in primary care: a systematic review. *Family Practice* 2012;29:383-93.
  25. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004;279:48487-90.
  26. Dhingra R, Gona P, Nam B, et al. C-Reactive protein, inflammatory conditions, and cardiovascular disease risk. *Amer J Med* 2007;120:1054-62.
  27. Kushner I. C-reactive protein elevation can be caused by conditions other than inflammation and may reflect biologic aging. *Cleveland Clin J Med* 2001;68(6):535-7.
  28. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among US adults. *Diabetes Care* 1999;22:1971-7.
  29. Ridker PM. Inflammation, atherosclerosis, and cardiovascular risk: an epidemiologic view. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10(1):9-12.
  30. Suzuki K, Totsuka M, Nakaji S, et al. Endurance exercise causes interaction among stress hormones, cytokines, neutrophil dynamics, and muscle damage. *J Appl Physiol* 1999;87:1360-67.
  31. Song C, Lin A, Bonaccorso S, et al. The inflammatory response system and the availability of plasma tryptophan in patients with primary sleep disorders and major depression. *J Affect Disord* 1998;49:211-9.
  32. Buchwald D, Wener MH, Pearlman T, et al. Markers of inflammation and immune activation in chronic fatigue and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 1997;24:372-6.
  33. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 1999;100:717-22.
  34. Lee RN, Kelly E, Nolan G, et al. Disordered breathing during sleep and exercise in idiopathic pulmonary fibrosis and the role of biomarkers. *QJM* 2015;108(4):315-23.
  35. Anderson HC, McCarty M. Determination of C-reactive protein in the blood as a measure of the activity of the disease process in acute rheumatic fever. *Am J Med* 1950;8(4):445-55.
  36. Becker GJ, Waldburger M, Hughes GR, et al. Value of serum C-reactive protein measurement in the investigation of fever in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1980;39(1):50-2.
  37. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24(8):1477-85.
  38. Gölbası Z, Uçar O, Keles T, et al. Increased levels of high sensitive C-reactive protein in patients with chronic rheumatic valve diseases: evidence of ongoing inflammation. *Eur J Heart Fail* 2002;4(5):593-5.
  39. Quarck R, Nawrot T, Meyns B, et al. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(14):1211-8.
  40. Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F, et al. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. *Circulation* 2002;105(17):2019-23.
  41. Cushman M, Arnold AM, Psaty BM, et al. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study. *Circulation* 2005;112(1):25-31.
  42. Kardys I, Knetsch AM, Bleumink GS, et al. C-reactive protein and risk of heart failure The Rotterdam Study. *Am Heart J* 2006;152(3):514-20.
  43. Yin WH, Chen JW, Jen HL, et al. Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. *Am Heart J* 2004;147(5):931-8.
  44. Bautista LE, Lopez-Jaramillo P, Vera LM, et al. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertension* 2001;19:857-61.
  45. Tsioufıs C, Dimitriadis K, Chatzis D, et al. Relation of microalbuminuria to adiponectin and augmented C-reactive protein levels in men with essential hypertension. *Am J Cardiol* 2005;96(7):946-51.
  46. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(4):972-8.
  47. Han TS, Sattar N, Williams K, et al. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002;25(11):2016-21.
  48. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke* 2001;32(11):2575-9.
  49. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke* 2001;32(4):917-24.
  50. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, et al. C-reactive protein in patients with chronic renal diseases. *Ren Fail* 2001;23(3-4):551-62.
  51. Dahaba AA, Rehak PH, List WF. Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis. *Intensive Care Med* 2003;29(4):579-83.
  52. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* 1982;12(4):351-9.
  53. Peyrin-Birolet L, Reinisch W, Colombel JF, et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut* 2014;63(1):88-95.
  54. Holm A, Nexoe J, Bistrup LA, et al. Aetiology and prediction of pneumonia in lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract* 2007;57(540):547-54.
  55. Müller B, Harbarth S, Stolz D, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007;7:10.
  56. Bafadel M, Clark TW, Reid C, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest* 2011;139(6):1410-8.
  57. Flanders SA, Stein J, Shochat G, et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med* 2004;116(8):529-35.
  58. Haran JP, Beaudoin FL, Suner S, et al. C-reactive protein as predictor of bacterial infection among patients with an influenza-like illness. *Am J Emerg Med* 2013;31(1):137-44.
  59. van Vugt SF, Broekhuizen BD, Lammens C, et al. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. *BMJ* 2013;346:f2450.
  60. Almirall J, Bolibar I, Toran P, et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004;125(4):1335-42.
  61. Justo D, Lachmi S, Saar N, et al. C-reactive protein velocity following antibiotics in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and community acquired pneumonia. *Eur J Intern Med* 2009;20(5):518-21.
  62. Falk G, Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies. *Fam Pract* 2009;26(1):10-21.
  63. Calbo E, Alsina M, Rodríguez-Carballeira M, et al. The impact of time on the systemic inflammatory response in pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J* 2010;35(3):614-8.
  64. Hopstaken RM, Muris JW, Knottnerus JA, et al. Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract* 2003;53(490):358-64.
  65. Skovgaard M, Schönheyder HC, Benfield T, et al. Impact of positive chest X-ray findings and blood cultures on adverse outcomes following hospitalized pneumococcal lower respiratory tract infection: a population-based cohort study. *BMC Infectious Diseases* 2013;13:197.
  66. Severs D, Moolenaar C, van Genderen PJ. Value of routine chest radiography in the diagnostic work-up of ill returned travelers. *Int J Gen Med* 2012;5:1003-8.
  67. Melbye H, Straume B, Brox J. Laboratory tests for pneumonia in general practice: the diagnostic values depend on the duration of illness. *Scand J Prim Health Care* 1992;10:234-40.
  68. Endeman H, Schellhout V, Voorn GP, et al. Clinical features predicting failure of pathogen identification in patients with community acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2008;40(9):715-20.
  69. España PP, Capelastegui A, Bilbao A, et al. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:3397-405.
  70. Bello S, Lasiera AB, Mincholé E, et al. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. *Eur Respir J* 2012;39:1144-55.
  71. Graffelman AW, Knustingh Neven A, le Cessie S, et al. A diagnostic rule for the aetiology of lower respiratory tract infections as guidance for antimicrobial treatment. *Br J Gen Pract* 2004;54(498):20-4.
  72. Krüger S, Pletz MW, Rohde G. Biomarkers in community acquired pneumonia - what did we learn from the CAPNETZ study? *Pneumologie* 2011;65(2):110-3.
  73. Krüger S, Ewig S, Papassotiropoulos J, et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP - Results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res* 2009;10:65.
  74. Holm A, Pedersen SS, Nexoe J, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for

- predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract* 2007; 57:555-60.
75. Macfarlane J, Holmes W, Gard P, et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001;56:109-14.
  76. Offidani M, Corvatta L, Malerba L, et al. Diagnostic value of C-reactive protein in discriminating fungal from nonfungal pulmonary infiltrates in patients with hematologic malignancies. *Supportive Care in Cancer* 2006;14(8):874-7.
  77. El-Solh A, Pineda L, Bouquin P, et al. Determinants of short and long term functional recovery after hospitalization for community-acquired pneumonia in the elderly: role of inflammatory markers. *BMC Geriatrics* 2006;6:12.
  78. García-Vázquez E, Martínez JA, Mensa J, et al. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *Europ Respir J* 2003;21:702-5.
  79. Lehtomaki K, Leinonen M, Takala A, et al. Etiological diagnosis of pneumonia in military conscripts by combined use of bacterial culture and serological methods. *Europ J Clin Microbiol Infect Dis* 1988;7(3):348-54.
  80. Menéndez R, Sahuquillo-Arce JM, Reyes S, et al. Cytokine activation patterns and biomarkers are influenced by microorganisms in community-acquired pneumonia. *Chest* 2012;141(6):1537-45.
  81. Ortqvist A, Hedlund J, Wretling B, et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1995;27(5):457-62.
  82. Bellmann-Weiler R, Ausserwinkler M, Kurz K, et al. Clinical potential of C-reactive protein and procalcitonin serum concentrations to guide differential diagnosis and clinical management of pneumococcal and Legionella pneumonia. *J Clin Microbiol* 2010;48(5):1915-7.
  83. 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;15:1026-32.
  84. Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, et al. C-reactive protein: a clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest* 1995;108:1288-91.
  85. Chalmers JD, Singanayagam A, Scally C, et al. Risk Factors for complicated parapneumonic effusion and empyema on presentation to hospital with community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009;64:592-7.
  86. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-Reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Amer J Med* 2008;121:219-25.
  87. Menendez R, Martinez R, Reyes S, et al. Stability in community-acquired pneumonia: one step forward with markers? *Thorax* 2009;64:987-92.
  88. Kolditz M, Halank M, Schulte-Hubbert B, et al. Adrenal function is related to prognosis in moderate community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2010;36:615-21.
  89. Ruiz-González A, Falguera M, Porcel JM, et al. C-reactive protein for discriminating treatment failure from slow responding pneumonia. *Eur J Intern Med* 2010;21(6):548-52.
  90. Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S, et al. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax* 2008;63(5):447-52.
  91. Akram AR, Chalmers JD, Taylor JK, et al. An evaluation of clinical stability criteria to predict hospital course in community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(12):1174-80.
  92. Coelho L, Povoia P, Almeida E, et al. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care* 2007;11(4):R92.
  93. Coelho LM, Salluh JI, Soares M, et al. Patterns of c-reactive protein RATIO response in severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *Crit Care* 2012;16(2):R53.
  94. Agapakis DI, Tsantilas D, Psarris P, et al. Coagulation and inflammation biomarkers may help predict the severity of community-acquired pneumonia. *Respirology* 2010;15:796-803.
  95. Bruns AH, Oosterheert JJ, Hak E, et al. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008;32(3):726-32.
  96. Steel HC, Cockeran R, Anderson R, et al. Overview of community-acquired pneumonia and the role of inflammatory mechanisms in the immunopathogenesis of severe pneumococcal disease. *Mediators Inflamm* 2013;2013:490346.
  97. Krüger S, Ewig S, Kunde J, et al. Assessment of inflammatory markers in patients with community-acquired pneumonia – influence of antimicrobial pre-treatment: results from the German competence network. CAPNETZ. *Clin Chim Acta* 2010;411(23-24):1929-34.
  98. Krüger S, Ewig S, Kunde J, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) in patients with community-acquired pneumonia – influence of antibiotic pre-treatment: results from the German competence network CAPNETZ. *J Antimicrob Chemother* 2009;64(1):159-62.
  99. Smith RP, Lipworth BJ. C-reactive protein in simple community-acquired pneumonia. *Chest* 1995;107(4):1028-31.
  100. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
  101. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377-82.
  102. Ramirez P, Ferrer M, Martí V, et al. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2011;39(10):2211-45.
  103. Lacombe A, Rodríguez N, Prat C, et al. Usefulness of consecutive biomarkers measurement in the management of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:825-33.
  104. Thiem U, Niklaus D, Sehlhoff B, et al. C-reactive protein, severity of pneumonia and mortality in elderly, hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Age Ageing* 2009;38:693-7.
  105. Claessens Y, Mathevon T, Kierzek G, et al. Accuracy of C-reactive protein, procalcitonin, and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide to guide site of care of community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2010;36:799-809.
  106. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, et al. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(11):1426-34.
  107. Guertler C, Wirz B, Christ-Crain M, et al. Inflammatory responses predict long-term mortality risk in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2011;37(6):1439-46.
  108. Lee JH, Kim J, Kim K, et al. Albumin and C-reactive protein have prognostic significance in patients with community-acquired pneumonia. *J Crit Care* 2011;26(3):287-94.
  109. Seppa Y, Bloigu A, Honkanen PO, et al. Severity assessment of lower respiratory tract infection in elderly patients in primary care. *Arch Intern Med* 2001;161:2709-13.
  110. Nseir W, Farah R, Mograbi J, et al. Impact of serum C-reactive protein measurements in the first 2 days on the 30-day mortality in hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia: A cohort study. *J Crit Care* 2013;28(3):291-5.
  111. Brunkhorst FM, Al-Nawas B, Krummenauer F, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:93-100.
  112. Zhdokov A, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Utility of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cells alone and in combination for the prediction of clinical outcomes in community-acquired pneumonia. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(4):559-66.

## C-reactive protein in diagnosis of community-acquired pneumonia

A.A. Bobylev, S.A. Ratchina, S.N. Avdeev, N.N. Dekhnitch

Community-acquired pneumonia is a common infectious disease in adults. Its course may be associated with complications and a poor prognosis. Assessment of serum inflammatory biomarkers can be used in clinical practice due to difficulties of routine diagnosis of community-acquired pneumonia. C-reactive protein is an early non-specific, but a sensitive marker of inflammation and tissue injury. The measurement of C-reactive protein level may be useful in differential diagnosis of community-acquired pneumonia, its etiological verification, and assessment of severity, efficacy of treatment and outcomes.

**Key words.** *Community-acquired pneumonia, inflammatory biomarkers, C-reactive protein, diagnosis, prognosis.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (2), 32-42.**