

УДК 616.22/.23:614.254

## НУЖНО ЛИ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ТЕСТ НА С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК В ДИАГНОСТИКЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ?

Е. А. Андреева

ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России  
Архангельск, Россия

## SHOULD WE USE THE POINT-OF-CARE FOR TESTING C-REACTIVE PROTEIN IN ORDER TO DIAGNOSE THE RESPIRATORY TRACT INFECTION IN PRIMARY HEALTH CARE?

E. A. Andreeva

Northern State Medical University  
Arkhangelsk, Russia

© Е. А. Андреева, 2012 г.

Респираторные инфекции являются наиболее частой причиной назначения антибиотиков в первичном звене здравоохранения. Скрининг на С-реактивный белок (СРБ) может значительно уменьшить частоту назначения антибиотиков при инфекциях нижних дыхательных путей без снижения качества оказания помощи и эффективности лечения.

**Ключевые слова:** инфекции дыхательных путей, С-реактивный белок, антибиотикотерапия, скрининговое тестирование, первичная помощь.

Respiratory tract infections and acute cough are the most common reason for antibiotic prescribing in primary care. Point of care test (POCT) for C-reactive protein (CRP) may significantly reduce antibiotic prescribing for low respiratory tract infections without decreasing of quality of care and result of treatment.

**Keywords:** respiratory tract infections, C-reactive protein, antibiotic prescribing, point of care testing, primary care.

Внебольничные инфекции дыхательных путей являются одной из самых распространенных причин консультирования пациентов в первичном звене здравоохранения. В европейских странах примерно три четверти всех инфекций нижних дыхательных путей лечат антибиотиками [1, 2], в то же время существуют строгие доказательства того, что большинство респираторных инфекций вызываются вирусами [3, 4].

Значимость для общественного здравоохранения проблемы чрезмерного назначения антибиотиков может быть иллюстрирована правилом  $4 \times 80\%$  [5]:

— 80% всех антибиотиков назначаются в первичном звене здравоохранения;

— 80% всех назначаемых антибиотиков используются для лечения инфекций дыхательных путей;

— 80% всех пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей в первичном звене здравоохранения лечатся антибиотиками, несмотря на доказательство пользы только в небольшом количестве случаев;

— 80% всех пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей — пациенты с острым бронхитом, который редко требует антибактериальной терапии.

Одной из задач, стоящих перед врачами общей практики непосредственно на приеме, является принятие решения о необходимости назначения антибиотика в конкретной ситуации конкретному пациенту [6, 7]. С одной стороны, возможно избыточное назначение антибиотиков при остром бронхите, который в 90% случаев является вирусным, с другой стороны — опасность не назначить антибиотик при пневмонии, которая может быть крайне тяжелой, угрожающей жизни [6–8].

Как дифференцировать вирусные и бактериальные инфекции дыхательных путей, а соответственно, принимать решение назначить или нет антибиотик в условиях ограниченного времени амбулаторного приема? Клинические симптомы обладают низкой специфичностью и чувствительностью, а результаты стандартного микробиологического исследования становятся доступны лишь через несколько дней [7]. Показано, что

причинами чрезмерного назначения антибиотиков у пациентов с кашлем могут быть диагностическая неопределенность аускультативных легочных звуков и шумов, а также требования и ожидания пациентов [9–11]. Назначение антибиотиков, основанное на принципах доказательной медицины, может быть воплощено несколькими путями, в том числе — с помощью скрининг-тестов, например, теста на С-реактивный белок (СРБ) [10].

J. W. L. Cals предложил следующие критерии для успешного скрининг-теста при респираторных инфекциях в общей врачебной практике [11]:

- тест должен быть значимым для разграничения серьезных и угрожающих жизни респираторных инфекций и самоизлечимых;

- тест должен быть простым и надежным, а результат — доступным в течение стандартной 10-минутной консультации;

- тест должен сопровождаться информацией об интерпретации результатов, основанной на принципах доказательной медицины;

- тест должен способствовать снижению частоты нерационального назначения антибиотиков в сравнении с существующей практикой их назначения без ущерба для качества лечения;

- тест должен быть эффективным по соотношению цена/качество.

В качестве теста, удовлетворяющего данным условиям, был предложен скрининг-тест на СРБ (его еще называют «быстрый тест»).

СРБ является белком острой фазы, вырабатывается печенью в ответ на повреждение ткани любого вида (воспаление, инфекция, некроз или рак), принадлежит к семейству плазменных белков пентаксина и относится к  $\alpha_2$ -глобулинам. Это самый чувствительный белок острой фазы, его концентрация соответствует активности повреждающего процесса. Реакция начинается в течение 6–12 ч от начала процесса повреждения, достигает максимума после 48–72 ч. Концентрация СРБ удваивается каждые 8 ч и может достигнуть уровня в 1000 раз выше нормальной. СРБ имеет короткий период полураспада (20 ч) и может нормализоваться через 7–8 дней после начала острой инфекции. Таким образом, СРБ может использоваться для мониторинга течения заболевания и активности инфекционного процесса [12].

Норма СРБ в сыворотке крови составляет менее 10 мг/л (референтные значения). Незначительное увеличение СРБ более 3 мг/л может быть у больных с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Умеренно повышенные значения недостаточно специфичны для диагностики бактериальных инфекций/пневмонии. Концентрация СРБ в крови значительно повышается во время инфекций, и высокие значения (выше 100 мг/л) типичны для таких

тяжелых бактериальных инфекций, как пневмония. При вирусных инфекциях обычно выявляются умеренно повышенные значения (от 10 до 100 мг/л) при длительности заболевания 3–4 дня [8, 13, 14]. Антибиотики можно не назначать при низких значениях СРБ (ниже 10 мг/л), но необходимо принимать во внимание продолжительность течения заболевания [14].

Скрининг-тест на СРБ был внедрен в общую врачебную практику более 20 лет назад и сейчас широко распространен в скандинавских странах и Великобритании [10] в основном в диагностике верхних и нижних инфекций дыхательных путей (от 31 до 60%) [13–17]. Так, в Норвегии этот тест используется примерно в 15% всех консультаций в общей врачебной практике, а в Швеции — у 31–41% пациентов с инфекциями дыхательных путей и в 60% случаев, когда инфекция нижних дыхательных путей предполагается [8, 15].

В каких случаях скрининг-тест на СРБ является полезным? В рамках Аудит-проекта в Оденсе (Дания) Исследовательский союз общей врачебной практики выпустил «Рекомендации для диагностики и лечения острых респираторных инфекций в общей врачебной практике» [12]. Тест на СРБ может быть уместным в клинической ситуации, когда есть сомнение в природе инфекции — вирусной или бактериальной. Исследование СРБ — диагностический инструмент, который не может быть единственным, но который может помочь в процессе принятия клинического решения [12]. В случае низкого уровня СРБ пациент не имеет серьезного заболевания, поэтому желательно подождать и понаблюдать без назначения антибиотиков. Тест можно повторить через несколько дней и тогда рост показателя может указать на бактериальную инфекцию.

Целесообразно использовать СРБ скрининг-тест в следующих ситуациях.

- Дифференциальная диагностика вирусных и бактериальных синуситов. Повышенный уровень СРБ ассоциирован с наличием гнойного секрета в верхнечелюстных пазухах. Повышение уровня СРБ на 10 мг/л в день предполагает гнойный синусит, и наоборот, нормальный уровень СРБ к 10 дню (менее 10 мг/л) предполагает небактериальную этиологию заболевания [12].

- Дифференциальная диагностика острого бронхита подозреваемой вирусной этиологии и пневмонии. Существует взаимосвязь между высоким уровнем СРБ и рентгенологическими изменениями в грудной клетке у взрослых с симптомами инфекций нижних дыхательных путей. СРБ ниже 20 мг/л указывает на отсутствие бактериальной инфекции. Повышение уровня СРБ выше 50 мг/л может свидетельствовать об увеличении вероятности развития пневмонии в 5 раз и указывает на бактериальную инфекцию у взрос-

лых. Тест на СРБ считается самым чувствительным в общей практике для выявления пациентов с пневмонией [12].

— ХОБЛ (связь с обострением и функцией внешнего дыхания). Тест на СРБ обладает наибольшей диагностической значимостью при обострении ХОБЛ (по чувствительности и специфичности среди 36 биомаркеров). Уровень СРБ более 10 мг/л был у всех больных с доказанным инфекционным обострением ХОБЛ, коррелировал с лейкоцитозом в периферической крови и снижался на фоне лечения антибиотиками. Повышенный уровень СРБ был связан с затяжным течением и повторными обострениями ХОБЛ [18]. Кроме того, было показано, что высокий уровень СРБ ассоциирован со снижением функции внешнего дыхания [19–22].

Тест не показан при ангине (где тест на стрептококк А более чувствителен и специфичен) и при среднем отите (нет достаточного количества значимых исследований) [12].

В Российской Федерации скрининг-тест на СРБ используется достаточно редко, в основном в научных исследованиях [23]. Рекомендации Российского респираторного общества и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) 2010 г. по лечению внебольничной пневмонии у взрослых предлагают использовать тест на СРБ у госпитализированных пациентов для дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии с другими инфекциями нижних дыхательных путей и определения тяжести состояния. Так, наиболее высокая концентрация СРБ отмечена у пациентов с тяжелой пневмококковой или легионеллезной пневмонией. Однако здесь подчеркивается, что вопрос о целесообразности использования данного теста в рутинной практике окончательно не решен [24].

Зачем нужен тест на СРБ в общей врачебной практике? Как он может повысить качество лечения наших пациентов? Какие доказательства целесообразности его применения существуют?

— Тест на СРБ не позволяет дифференцировать вирусные инфекции дыхательных путей от бактериальных, но уменьшает диагностическую неопределенность [11], тем самым позволяя снизить частоту необоснованного назначения антибиотиков. Показано, что в основном пациенты с инфекциями дыхательных путей имеют уровень СРБ ниже 20 г/л [11].

— Частота назначения антибиотиков. Применение скрининг-теста на СРБ может позволить значительно снизить частоту назначения антибиотиков при лечении инфекций нижних дыхательных путей без снижения качества лечения и его результатов [25]. Так, недавно проведенное исследование J. W. L. Cals с соавторами показало,

что врачи общей практики, использующие скрининг-тест на СРБ, назначают антибиотики лишь в 31% случаев по сравнению с 51% случаев у врачей, не использующих данный тест [25].

— Использование ресурсов и стоимость лечения пациентов с кашлем и/или инфекциями нижних дыхательных путей. Разница стоимости лечения (основу которой составляют антибиотики) между странами, где используется скрининг-тест на СРБ и где он не применяется, достаточно большая. Согласно результатам исследования GRACE, в котором принимало участие 13 европейских стран, в Скандинавии, где широко используется тест на СРБ, один из самых низких уровней назначения антибиотиков. Так, например, в Тромсе (Норвегия), где врачи используют СРБ-тест, частота назначения антибиотиков составляет 30,1% в сравнении с городом Лодзь (Польша), где этот тест не используется, а частота назначения антибиотиков составляет 72% [26].

Рассмотрим в качестве примера исследование J. W. L. Cals с соавторами, где проводилось изучение скрининг-теста на СРБ у 277 пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей в общей врачебной практике. Уровень значений теста был от 8 до 225 мг/л [25]. При этом 69% пациентов имели результат СРБ менее 20 мг/л, 24% — от 20 до 99 мг/л и только 7% всех пациентов и инфекциями нижних дыхательных путей — более 100 мг/л. Частота назначения антибиотиков составила 25, 85 и 100% соответственно. Клинический исход и количество повторных консультаций не имели достоверных статистических различий. Доля назначений антибиотиков у врачей, использующих тест и не использующих его, была представлена выше (31 и 51% соответственно).

Конечно, не только скрининг-тесты влияют на решение врача назначать или нет антибиотик. Это могут быть также предпочтения пациента или восприятие врача. Например, исследование К. А. Jakobsen с соавт. [10] показало, что предпочтения врачей общей практики были связаны с уровнем назначения антибиотиков более чем на 80%. Навыки общения с пациентами очень важны, чтобы убедить пациентов в ненужности назначения антибиотика в определенных случаях. Например, показано, что врачи общей практики часто назначают антибиотики при инфекциях нижних дыхательных путей с целью сохранить хорошие отношения с пациентом в условиях ограниченной по времени консультации [11]. С другой стороны, использование СРБ скрининг-теста может помочь врачу общей практики убедить пациента принять стратегию управления определенными инфекциями без антибиотиков. Использование СРБ скрининг-теста может дать пациенту больше удовлетворения от консультации и осмотра [11].

Чрезмерное применение антибиотиков — увеличивающаяся серьезная проблема для общественного здравоохранения в Европе [27]. Европейские рекомендации по ведению инфекций нижних дыхательных путей уделяют большое внимание рациональной антибиотикотерапии [9]. Доказано, что в основном антибиотики не являются необходимыми в лечении инфекций дыхательных

путей [29–30]. Применение СРБ скрининг-теста может снизить частоту излишнего назначения антибиотиков, не снижая качества лечения. Правильная стратегия назначения антибиотиков пациентам, которым они действительно нужны, выбранная с использованием СРБ скрининг-теста, может принести пользу пациентам, врачам общей практики и обществу в ближайшем будущем [11].

### Литература

1. Stocks N. P., McElroy H., Sayer G. P., Dyszynski K. Acute bronchitis in Australian general practise. A prescription too far? // *Aust. Fam. Physician*. — 2004. — № 33. — P. 91–93.
2. Macfarlane J., Lewis S. A., Macfarlane R., Holmes W. Contemporary use of antibiotics in 1089 adults presenting with acute lower respiratory tract illness in general practise in UK: implications for developing management guidelines // *Respir. Med*. — 1997. — № 91. — P. 427–434.
3. Puhakka T., Makela M. J., Alanen A. et al. Sinusitis in the common cold // *J. Allergy. Clin. Immunol*. — 1998. — № 102. — P. 403–408.
4. Melbye H., Berdal B. P., Straume B., Russel H., Worland L., Thacker W. L. Pneumonia: a clinical or radiographic diagnosis? Etiology and clinical features of lower respiratory tract infection in adult in general practise // *Scand. J. Infect. Dis*. — 1992. — № 24. — P. 647–655.
5. Hopstaken R. M. Lower respiratory tract infections in general practice: aetiology, diagnosis, management and prognosis // *Maastricht University*. — 2005. — 191 p.
6. Hopstaken R. M., Muris J. W., Knottnerus J. A., Kester A. D., Rinkens P. E., Dinant G. J. 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). — P. 358–364.
7. Holm A., Pedersen S. S., Nexoe J., Obel N., Nielsen L. P., Koldkjaer O., Pedersen C. Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care // *Br. J. Gen. Pract*. — 2007. — № 57(540). — P. 555–560.
8. André M., Schwan A., Odenholt I.. Swedish Study Group on Antibiotic Use. The use of CRP tests in patients with respiratory tract infections in primary care in Sweden can be questioned // *Scand. J. Infect. Dis*. — 2004. — № 36(3). — P. 192–197.
9. Woodhead M. New guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections // *Eur. Respir. J*. — 2011; 38: 1250–1251. DOI: 10.1183/09031936.00105211.
10. Jakobsen K. A., Melbye H., Kelly M. J., Ceynowa C., Molstad S. et al. Influence of CRP testing and clinical findings on antibiotic prescribing in adults presenting with acute cough in primary care // *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. — 2010. — № 28. — P. 229–236.
11. Cals J. W. L. Respiratory tract infections in general practice. Enhanced communication skills and C-reactive protein testing to optimise management // *Maastricht University*. — 2009.
12. Рекомендации для диагностики и лечения острых респираторных инфекций в общей врачебной практике // *Happy Audit 2008. Denmark*. — 2008. — P. 22.
13. Melbye H., Hvidsten D., Holm A., Nordbø S. A., Brox J. The course of C-reactive protein response in untreated upper respiratory tract infection // *Br. J. Gen. Pract*. — 2004. — № 54(506). — P. 653–658.
14. Melbye H., Stocks N. Point-of-care testing of C-reactive protein. A new path for Australian GPs? // *Aust. Fam. Physician*. — 2006. — № 36. P. 513–517.
15. Engström S., Mölsted S., Lindström K., Nilsson G., Borgquist L. Excessive use of rapid tests in respiratory tract infections in Swedish primary health care // *Scand. J. Infect. Dis*. — 2004. — № 36(3). — P. 213–218.
16. Bjerrum L., Gahrn-Hansen B., Munck A. P. C-reactive protein measurement in general practice may lead to lower antibiotic prescribing for sinusitis // *Br. J. Gen. Pract*. — 2004. — № 54(506). — P. 659–662.
17. Weis N., Almdal T. C-reactive protein: can it be used as a marker of infection in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. J. Intern. Med*. — 2006. — № 17(2). — P. 88–91.
18. Perera W. R., Hurst J. R., Wilkinson T. M. A., Sapsford R. J., Mullerova H. et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation // *Eur. Respir. J*. — 2007. — № 29. P. 527–534. DOI: 10.1183/09031936.00092506.
19. Wouters E. F. M. The systemic face of airway diseases: the role of C-reactive protein // *Eur. Respir. J*. — 2006. — № 27. — P. 877–879.

20. Chang S. S., Vaz Fragoso C. A., Van Ness P. H., Fried L. P. and Tinetti M. E. Association between combined interleucine-6 and C-reactive protein levels and pulmonary function in older women: results from the Women's health and aging studies I and II // JAGS. — 2011. — № 59. — P. 113–119.
21. Mannino D. M., Ford E. S., Redd S. C. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination // Am. J. Med. — 2003. — № 114. — P. 758–762.
22. The Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2010. // Available from: <http://www.goldcopd.org>. — Последний визит на сайт 31.03.2012 г.
23. Зубаурова П. А. Особенности клинической картины, прогноз и роль биомаркеров воспаления при пневмонии у больных ХОБЛ // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. 2010. <http://www.pulmonology.ru/research/council.php>. — Последний визит на сайт 31.03.2012 г.
24. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // Российское респираторное общество, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Пособие для врачей. Москва. 2010 г.
25. Cals J. W. L., Butler C. C., Hopstaken R. M., Hood K., Dinant G.-J. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial // BMJ. — 2009. — № 338:b1374 doi:10.1136/bmj.b1374.
26. Oppong R., Coast J., Hood K., Nuttall J., Smith R. D., Butler C. C.; GRACE-01 Study Team. Resource use and costs of treating acute cough/lower respiratory tract infections in 13 European countries: results and challenges // Eur. J. Health Econ. — 2011. — № 12(4). — P. 319–329. Epub 2010 Apr. 3.
27. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS Annual Report 2007 // Bilthoven, Netherlands: National Institute for Public Health and the Environment, 2008.
28. Butler C. C., Hood K., Verheij T., Little P., Melbye H. et al. Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: prospective study in 13 countries // BMJ. — 2009. — № 338:b2242.
29. Smucny J., Fahey T., Becker L., Glazier R. Antibiotics for acute bronchitis // Cochrane Database Syst. Rev. — 2004. — № 18;(4):CD000245.

## Авторы:

Андреева Елена Александровна — доцент кафедры семейной медицины и внутренних болезней ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России

Адрес для контактов: [klmn.69@mail.ru](mailto:klmn.69@mail.ru); тел. (факс): 8 (8182) 65-51-94