Елеукина А.А., Коржумбаев А.Н., Акшалов А.Р., Капезов К.Е., Абдихалилов У.Н.
Изменение С - реактивного белка в сыворотке крови при коронавирусной и
бактериальной пневмонии

*Медицинский Университет Караганды
(Казахстан, Караганда)*

doi: 10.18411/lj-06-2021-09

Аннотация

Внебольничные пневмонии (ВП) представляют серьезную проблему инфекционной патологии человека и являются одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней. По данным ВОЗ, инфекции нижних дыхательных путей занимают 3-е место (после инфаркта и инсульта) в мировой статистике летальных исходов 2011 г.

Ведущими возбудителями ВП являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, бактерии семейства *Enterobacteriaceae* – *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и др., *Staphylococcus aureus*. К известным атипичным бактериальным возбудителям ВП относятся такие микроорганизмы, как *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydophila psittaci* и *Coxiella burnetii*. Возбудителями ВП могут быть и респираторные вирусы, наиболее часто – вирусы гриппа, коронавирусы, риносинцитиальный вирус (РС-вирус), метапневмовирус и бокавирус человека. При ВП может иметь место ко-инфекция двумя и более возбудителями, вызванная как ассоциацией различных бактериальных возбудителей, так и их сочетанием с респираторными вирусами. Частота встречаемости ВП, вызванной ассоциацией возбудителей, варьирует от 3 до 40 %

Пандемия новой коронавирусной инфекции сопровождается высоким уровнем заболеваемости ВП, с большой долей осложненных и затяжных случаев. Известно, что вирусы вызывают нарушения работы иммунной системы, что делает людей более восприимчивыми к другим патогенам. G. Zahariadis et al. в 2006 г., основываясь на результатах серологических исследований пациентов, перенесших ОРВИ, выявили случаи острой или недавней инфекции *S. pneumoniae* (30 %) или *M. pneumoniae* (9 %). Многоцентровое ретроспективное когортное исследование пациентов с тяжелым течением Ближневосточного респираторного синдрома, вызванного коронавирусом (БВРС-КоВ), показало, что 18 и 5 % имели бактериальные и вирусные коинфекции соответственно. Предыдущие исследования показали, что коронавирус наносит серьезный удар по иммунной системе человека. Например, одним из наиболее распространенных симптомов у пациентов с COVID-19 является временное или стойкое снижение уровня лимфоцитов в крови. Разрушение иммунных клеток вирусом SARS-CoV-2 делает пациентов уязвимыми к вторичным бактериальным инфекциям. Пневмония у пациентов с COVID-19 отличается от SARS-CoV-2- негативной внебольничной пневмонии. При тяжёлом течении COVID-19 несомненна роль в альтерации органов и тканей синдрома активации макрофагов (вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза) и нерегулируемого выброса цитокинов и хемокинов (цитокиновый шторм) с нарушением продукции интерлейкинов, функции Т-лимфоцитов, с истощением клеточного иммунного ответа и лимфопенией. Не исключается также развитие вирусиндуцированных аутоиммунных реакций. Системное поражение вирусом и цитокиновым штормом эндотелия (микроангиопатия с его повреждением, реже эндотелиит и васкулит) и активация каскада коагуляции при COVID-19 вызывают гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбозмболиями.

Также отмечаются одновременное поражение других органов, которое становится непосредственной причиной смерти, а также сепсис и септический шок при присоединении бактериальной.

Одним из ярких маркеров наличия и тяжести воспалительной реакции в организме при COVID-19 является С-реактивный белок (СРБ, CRP – от англ. C-reactive protein).

До настоящего времени в большинстве публикаций он рассматривался, в первую очередь, как маркер присоединения бактериальной инфекции, требующей применения антибиотиков, что по уровню СРБ можно было дифференцировать вирусную и бактериальную этиологию пневмонии. Иммунологические исследования показали, что при проникновении вируса SARS-CoV-2 в организм запускается иммунный ответ для борьбы с этим патогеном, что также приводит к повышению уровня СРБ.

Концентрация в крови достоверно повышается более популяционно значимого уровня (5 мг/л) уже в течение первых 4–6 ч от момента альтерации, достигая максимума в течение 48 ч (24–72 ч – в зависимости от тяжести патологического процесса). Более того, известно, что она удваивается каждые первые 8 ч, достигая максимума через 36–50 ч, а на фоне тяжелого генерализованного системного воспаления может возрасть в короткое время в 100 и более раз.

Ключевые слова: бактериальные и вирусные пневмонии, отличие коронавируса вызывающие повышение СРБ.

Abstract

Community-acquired pneumonia (CAP) is a serious problem in the pathology of human infections and one of the leading cause of death caused by infectious diseases. According to the World Health Organization (WHO), lower respiratory tract infections (LRTI) is the fourth global leading cause of death in 2019 (after ischaemic heart disease; stroke; chronic obstructive pulmonary disease). The most prevalent pathogens that can cause CAP are *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, families of bacteria - Enterobacteriaceae – *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, etc. The well known atypical bacterial pathogens that cause CAP include

Mycoplasma pneumoniae, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydophila psittaci* and *Coxiella burnetii*. Pathogens that cause CAP include respiratory viruses, most commonly - Influenza viruses, coronaviruses, Human respiratory syncytial virus (HRS), human metapneumovirus (hMPV) and bocavirus (HBoV). Community-acquired pneumonia may happen as a result of a co-infection of 2 or more pathogens caused by association of different bacterial pathogens or its combination with respiratory viruses. The estimated incidence of community-acquired pneumonia varies between 3 to 40%. Coronavirus pandemic has been accompanied by high incidence of CAP, with a high proportion of complicated and persistent cases. It is known that viruses cause impairments in immune functioning, making humans susceptible to other pathogens. G. Zahariadis revealed cases of acute or recent infection of *C. pneumoniae* (30 %) or *M. pneumoniae* (9 %), based on the serological test results of patients recovered from viral respiratory infections in 2006. Multicenter retrospective cohort study of patients with severe disease of Middle East respiratory syndrome, caused by coronavirus (MERS-CoV) revealed that 18% and 5% patients had bacterial and viral co-infections, respectively. Previous studies have demonstrated that coronavirus causes a serious damage to the human immune system. For example, one of the most common symptoms of patients with COVID-19 is temporary or persistent lymphocytopenia. Destruction of immune cells by SARS-CoV-2 increase the susceptibility to secondary bacterial infections. COVID-19 Pneumonia differs from SARS-CoV-2-negative pneumonia.

Macrophage activation syndrome (secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis) and unregulated cytokine and chemokine expression (cytokine storm), impaired interleukin production, T-lymphocytes functioning with T-cell depletion and lymphopenia has a major

impact on tissues alteration in patients with severe COVID-19 disease. Contributing to the development of virus-induced autoimmune reactions also cannot be excluded. Damage to the endothelium (microangiopathy; vasculitis, endotheliitis) caused by systemic virus-induced damage and cytokine storm, activation of the clotting cascade cause hypercoagulability with thrombosis and thromboembolism in patients with COVID-19. Simultaneous occurrence of two or more organ dysfunctions that becomes the direct cause of death and sepsis, septic shock caused by bacterial co-infection are also noted. CRP (C-reactive protein is a marker of inflammation or inflammation severity. In most publications CRP was considered mainly as a marker of bacterial co-infection that requires use of antibiotics and the criteria of differentiating of viral from bacterial pneumonia. Immunological studies revealed that when the SARS-CoV-2 virus enters the body an immune response is triggered to fight this pathogen and leads to elevated CRP levels.

Serum CRP concentration is significantly higher than population significance level (5 mg/l) already within the first 4–6 hours from the moment of alteration, reaching maximum level within 48 hours (24-72 hours depending in the severity of pathological process). It is also known that it doubles every first 8 hours, reaching maximum within 36-50 hours, it also may increase by 100 times in a short time due to severe generalized systemic inflammation.

Keywords: bacterial and viral pneumonia, differences in CRP levels due to coronavirus.

Цель исследования: Определить информативность изменений содержания С-реактивного белка в сыворотке крови при бактериальной (пневмококковой) и SARS-CoV-2 вирусной пневмониях.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ результатов СРБ в анализах у 100 пациентов в возрасте от 30 до 70 лет. Уровень СРБ было определено в 1-й день госпитализации во время развития острой фазы воспаления, без применения антибактериальной терапии и на 10 –й день после обострения, на момент выписки. Больные были разделены на 2 группы:

1 группа составило 50 пациентов с диагнозом: внебольничная пневмония, средней степени тяжести. Возбудителем которого являлось пневмококк.

2 группа состояло также из 50 пациентов с диагнозом коронавирусная пневмония возбудитель SARS-CoV-2, средней степени тяжести. Из них мужчин составили 52%, женщины - 48% от всего исследуемого контингента.

Таблица №1

Встречаемость вирусной и бактериальной пневмоний у мужчин и женщин.

При бактериальной пневмонии: Очаговая имело место у 40%, сегментарная 10%, двухсторонняя 50 %. При коронавирусной пневмонии: двухстороннее поражение составило 100%.

Таблица №2

Поражение площади легких при бактериальной пневмонии.

Таблица №3

Поражение площади легких при SARS-CoV-2.

Концентрация СРБ у больных с коронавирусной пневмонией была значительно выше, чем у пациентов с бактериальной пневмонией.

В группе с коронавирусной пневмонией возрасте от 30 до 49 лет (25.0%) уровень СРБ >63.73 мг/л, 50 до 70 лет (25.0%) уровень СРБ >83.73 мг/л.

Уровень СРБ в среднем находился в пределах 73,73 мг/л.

В группе с бактериальной пневмонией возрасте с 30 до 49 лет (25.0%) уровень СРБ <13,23; с 50 до 70 лет (25.0%) уровень СРБ <12,53.

Уровень СРБ в среднем находился в пределах 12,88 мг/л

Контрольные анализы СРБ на 10 день госпитализации, после проведения бактериальной, антикоагуляционной и гормональной терапии, в группе коронавирусной пневмонии показали ниже на 75 % от исходного уровня, в среднем составило 11,05 мг/л. В группе бактериальной пневмонии на 90% от исходного уровня, в среднем составило 1,2 мг/л.

Результаты: Мониторинг уровня СРБ помогает в ранней диагностике между бактериальной и коронавирусной пневмонией. Концентрация СРБ была значительно выше у больных с коронавирусной пневмонией, где раньше такое изменение не наблюдалось. Одной из возможных причин является перепроизводство воспалительных

цитокинов, которые участвуют в защите возбудителя. Цитокины могут быть причиной более серьезных симптомов и повреждения альвеолы, и тем самым стимулировать усиленную выработку СРБ. По этой причине исследование уровня СРБ полезно в раннем обследовании пациентов с коронавирусом.

Значительное снижение СРБ после проведения лечения, как при вирусной, так и при коронавирусной пневмонии является основанием для раннего начала противовоспалительной терапии.

1. Бельков В. В., С-реактивный белок: структура, функции, методы определения, клиническая значимость. Лабораторная медицина. 2006г. Стр 6–12.
2. Назаров П. Г. Реактанты острой фазы воспаления. Наука, 2001г. Стр - 423.
3. Титов В. Н. С-реактивный белок — физико-химические свойства, структура и специфические свойства. 2004г. Стр 3–9.
4. Федосеева Е. Ю. Оценка активности воспалительного процесса при внебольничной пневмонии 2010г. Стр 35–37.
5. Облокулов А.Р., Мусаева Д.М., Элмурадова А.А. Клинико-эпидемиологические характеристики новой коронавирусной инфекции (COVID 19) Новый день в медицине, 2020. № 2. Стр 110-115.
6. Примов У.Х., Мирзоева М.Р., Келдиёрова З.Д. Клиническая оценка пациентов с коронавирусной инфекцией. Новый день в медицине, 2020. № 3 С. 438-441.
7. Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Дехнич Н.Н. Клиническое значение определения С-реактивного белка в диагностике внебольничной пневмонии. Клин. фармакология и терапия. 2016 Стр 32–42
8. Зайцев А.А., Кондратьева Т.В., Маджанова Е.Р. Диагностические и прогностические возможности количественного определения С-реактивного белка при внебольничной пневмонии. Воен.-мед. журн. 2013 г. Стр 35–40
9. Clyne, B. The C-reactive protein, J. S. Olshaker J. Emerg. Med. — 1999. — Vol. 17, № 6. — P. 1019–1025. 12. Hopstaken, R.M. Accuracy of lipopolysaccharide— binding protein (LBP) and fibrinogen compared to C-reactive protein (CRP) in differentiating pneumonia from acute bronchitis in primary care / R. M. Hopstaken, J. W. L. Cals, G. J. Dinant Prim. Care Respir. J. — 2009. — Vol. 18, № 3. — P. 227–230.
10. Bleibtreu A., Bertine M., Bertin C., Houhou-Fidouh N. and Visseaux B. Focus on Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Med Mal Infect., 2020 May; 243–251.
11. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – United Arab Emirates. Всемирная организация здравоохранения (31 January 2020).
12. Rivers C.M., Majumder M.S., Lofgren E.T. Risks of death and severe disease in patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus, 2012–2015. Am J. Epidemiol., 2016;184:460–464.
13. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020 Mar. doi: 10.1093/cid/ciaa248 8.
14. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Eng J Med. 2020 Apr 30;382:1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032 9.
15. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, Lam MF, Lai FM, To KF, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. Kidney Int. 2005 Feb;67(2):698- 705. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x
16. Brown JS et al. The classical pathway is the dominant complement pathway required for innate immunity to Streptococcus pneumoniae infection in mice. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;
17. Lai C.-C., Wang C.-Y., Hsueh P.-R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? J. Microbiol. Immunol. Infect. 2020; 53(4):505–12. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.05.013.
18. Stulova M.V., Kudryasheva I.A., Polunina O.S., Cherenova L.P., Arshba T.E., Lisina O.A., Kazakova E.A. [Comparative clinical and laboratory analysis of COVID-19 associated pneumonia with community-acquired pneumonia of bacterial etiology]. Sovremennyye Problemy Nauki i Obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education]. 2020; 3. DOI: 10.17513/spno.29905.
19. Shaddock E.J. How and when to use common biomarkers in community-acquired pneumonia. Pneumonia (Nathan) 2016; 8: 17. 18.
20. Young B, Greeson M, Grippe AW et al. C-reactive protein: a critical review. Pathology 1991; 23: 118–24. 19. Зайцев А.А., Кондратьева Т..