

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ТРАДИЦИОННЫЕ МАРКЕРЫ ПРИ СЕПСИСЕ

Людмила Алексеевна Наумова^{1✉}, Мудринат Батырсолтанович Яллыев²

^{1,2}Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

¹naumovala@yandex.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1145-3710>

²mudrinat@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-0518-1213>

Аннотация. Цель – анализ современных представлений об известных маркерах сепсиса, новых знаний об их патофизиологической роли и значении в оценке тяжести, эффективности лечения и прогноза при сепсисе. Поиск литературы проводился с использованием следующих электронных информационных ресурсов: КиберЛенинка, PubMed, Nature Pathology, MEDLINE, PLOS ONE. Глубина поиска преимущественно не превышала 7–10 лет и определялась фундаментальностью работ. Используемые при поиске ключевые слова – маркеры воспаления и клеточного повреждения, лактатдегидрогеназа, С-реактивный белок, сепсис. Опубликованные в последние годы результаты многочисленных исследований широко доступных клинической практике биомаркеров различных заболеваний, включая сепсис, в частности, лактатдегидрогеназы и С-реактивного белка, отражают расширение и углубление наших представлений о патофизиологической роли этих маркеров. Полученные данные могут иметь важное диагностическое, терапевтическое и прогностическое значение. Вместе с тем, пока нет однозначного понимания значения тех или иных маркеров как в ранней диагностике сепсиса, так и оценке тяжести его течения и прогноза, а также нет четко сформированного отношения к их значению. Это в некоторой степени объясняется отсутствием дифференцированного подхода к изучению, в частности, различных изоформ С-реактивного белка, а также отсутствием доступности широкой практике современных высокочувствительных методов определения уровней маркеров, что порождает порой противоречивые выводы об их значении. Вместе с тем, лактатдегидрогеназа и С-реактивный белок могут информировать о важнейших процессах в организме пациента, в том числе недоступных оценке другими методами и, следовательно, помочь в принятии клинических решений, в частности, выборе адекватной и своевременной антибактериальной терапии. Данные литературы также свидетельствуют о необходимости продолжения исследований патофизиологической роли этих биомаркеров при сепсисе и других заболеваниях человека с использованием высокочувствительных методов их определения.

Ключевые слова: маркеры воспаления и клеточного повреждения, лактатдегидрогеназа, С-реактивный белок, сепсис

Шифр специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

Для цитирования: Наумова Л. А., Яллыев М. Б. Современный взгляд на традиционные маркеры при сепсисе // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 4. С. 61–69. DOI 10.35266/2949-3447-2023-4-9.

Original article

A MODERN LOOK AT TRADITIONAL MARKERS IN SEPSIS

Lyudmila A. Naumova^{1✉}, Mudrinat B. Yallyev²

^{1,2}Surgut State University, Surgut, Russia

¹naumovala@yandex.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1145-3710>

²mudrinat@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-0518-1213>

Abstract. The study aims to examine modern views of common sepsis markers, new data on their pathophysiological role and significance in determining the severity, efficacy of care, and prognosis of sepsis. The literature was searched for in such information sources as CyberLeninka, PubMed, Nature Pathology, MEDLINE, and PLOS ONE. The search depth was primarily 7–10 years and included only fundamental publications. The keywords used in the study are markers of inflammation and cellular damage, lactate dehydrogenase, C-reactive protein, and sepsis. A comprehensive understanding of the pathophysiological significance of widely available in clinical practice biomarkers of many diseases, including sepsis, such as lactate dehydrogenase and C-reactive protein, is made possible by the results of numerous recently published research on these markers. The data obtained may provide diagnostic, therapeutic, and prognostic significance. At the same time, there is no unambiguous opinion on and understanding of certain markers both in the early diagnosis of sepsis and in the assessment of the severity of its course and prognosis. The absence of differentiated research approaches used for various isoforms of C-reactive protein and the accessibil-

ity of modern highly sensitive methods for determining the markers' level to widespread use are the partial reasons for that, which results in controversial findings about their significance. Additionally, lactate dehydrogenase and C-reactive protein can portray important processes in a patient's organism, including those unavailable for assessment via other methods. Therefore, they can help in decision-making in the clinical process, particularly in selecting an adequate and timely antibacterial therapy. The literature data also suggests that more research into the pathophysiologic role of these biomarkers in sepsis and other human diseases using highly sensitive methods is required.

Keywords: markers of inflammation and cellular damage, lactate dehydrogenase, C-reactive protein, sepsis

Code: 3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Naumova L. A., Yallyev M. B. A modern look at traditional markers in sepsis. *Vestnik SurGU Meditsina*. 2023;16(4):61–69. DOI 10.35266/2949-3447-2023-4-9.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск, понимание патофизиологической роли и использование в практике биомаркеров сепсиса может иметь важное диагностическое, терапевтическое и прогностическое значение, но в настоящее время отсутствует однозначное понимание значения тех или иных маркеров как в ранней диагностике сепсиса, так и в оценке тяжести его течения и прогноза. Вместе с тем, биомаркеры сепсиса могут информировать о важнейших процессах в организме пациента, в том числе недоступных оценке другими методами и, следовательно, могут помочь в принятии клинических решений и потенциально улучшить ведение пациентов, в частности, могут определить своевременное назначение и адекватный выбор антибактериальной терапии. Важнейшее значение имеет доступность в клинической практике биомаркеров, позволяющих диагностировать сепсис на ранней стадии [1]. Оценка биомаркеров в динамике также важна для контроля эффективности проводимой терапии и ее своевременной коррекции [2]. В руководстве по лечению сепсиса [3] отмечается, что биомаркеры сепсиса могут дополнять клиническую оценку состояния, но в консенсусе по определению сепсиса-3 роль биомаркеров в диагностике сепсиса остается неопределенной [4].

В обзоре [1] отмечается, что в период с 2009 по 2019 гг. было выявлено более 3 тысяч ссылок, сообщаящих о 178 различных биомаркерах, исследованных при сепсисе. С учетом данных своего предыдущего обзора [5] авторы сообщают в общей сложности о 258 маркерах, исследованных при сепсисе. Сравнение данных двух обзоров показало, что за последние годы исследовано 80 новых маркеров сепсиса (54 оценены в клинических исследованиях, 23 – в клинических и экспериментальных, 3 – только в экспериментальных исследованиях) [1, 5]. Отмечено, что чаще изучаются прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок (СРБ), за ними по частоте следуют исследования значения интерлейкина (IL)-6, пресепсина и CD64, которые были выявлены соответственно в 31, 25 и 21 работах. Таким образом, проанализировав большое количество работ по исследованию биомаркеров сепсиса, авторы двух рассматриваемых обзоров приходят к выводу, что ни один из 178 (а с учетом двух их обзоров – 258 маркеров) идентифицированных биомаркеров не обладал «достаточной специфичностью или чувствительностью для рутинного использования в клинической практике» [1, 5].

Пациенты с сепсисом представляют собой очень неоднородную популяцию, и потенциальные биомаркеры необходимо оценивать в исследованиях со значительным числом пациентов, чтобы обеспечить

случайное распределение факторов риска, которые могут повлиять на результаты исследования (например, возраст, органная дисфункция, тип инфекции, сопутствующие заболевания). Однако размеры выборки не единственный фактор, который следует учитывать при оценке потенциальной роли биомаркера сепсиса, и следует отметить, что ни в одном из крупных многоцентровых исследований нет выводов об изучаемом биомаркере, которые могли бы внести изменения в клиническую практику [1].

Несмотря на неуклонный рост количества опубликованных исследований по биомаркерам сепсиса, количество публикаций, сообщающих о *новых* биомаркерах, за последние годы уменьшилось. Вместе с тем, появление высокочувствительных тестов, позволяющих идентифицировать меньшие концентрации веществ, вполне вероятно, может повлиять на расширение этого списка. Однако полезность создания постоянно расширяющегося списка потенциальных биомаркеров сепсиса без более строгого обоснования их оценки сомнительна, необходимо, прежде всего, усовершенствование методологии подхода к оценке полезности биомаркеров сепсиса в повседневной клинической практике [1].

В настоящее время становится ясно, что патогенез сепсиса – это сложное сосуществование целого ряда одновременно развивающихся патофизиологических реакций, которые не могут отражаться в изменении уровня какого-то одного биомаркера [6]. Более того, необходимость проведения еще одного прогностического теста может быть поставлена под сомнение, поскольку клинические данные и результаты других лабораторных исследований, включая уровень лактата в крови, уже могут отражать тяжесть течения и риск смерти у пациентов с сепсисом [7]. Возможно, прогностические биомаркеры в некоторой степени могут быть полезны для сортировки пациентов – решении вопроса о госпитализации в отделение интенсивной терапии или обычное отделение [8].

Ценность маркера в клинической практике определяется ответом уровня этого маркера на конкретный клинически значимый вопрос, а не просто его диагностическим или прогностическим значением. Найдены всего 55 исследований, в которых было показано, что биомаркер сепсиса играет потенциально полезную роль, отвечая на конкретный клинический вопрос. Например, это биомаркеры, которые могут идентифицировать определенные типы инфекции и помочь в выборе более целенаправленной антибактериальной терапии, или биомаркеры, отражающие риск развития острого респираторного дистресс син-

дрома (ОРДС) и влияющие на характер лечения, в частности на объем инфузионной терапии. Дальнейшие исследования в этом направлении должны дать оценку потенциальной полезности и положительного влияния использования биомаркеров для ответа на конкретные клинические вопросы [1].

Исходя из изложенного и первых результатов собственного исследования биомаркеров у пациентов с сепсисом [9], были проанализированы работы, посвященные патофизиологическому значению и роли в патофизиологии сепсиса доступных клинической практике биомаркеров – лактатдегидрогеназы и СРБ.

Цель – анализ современных представлений об известных маркерах сепсиса, новых знаний об их патофизиологической роли и значении в оценке тяжести, эффективности лечения и прогноза при сепсисе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск литературы по ключевым словам, таким как маркеры воспаления и клеточного повреждения, лактатдегидрогеназа, С-реактивный белок, сепсис, с использованием электронных информационных ресурсов КиберЛенинка, PubMed, Nature Pathology, MEDLINE, PLOS ONE. Глубина поиска преимущественно не превышала 7–10 лет и определялась фундаментальностью анализируемых работ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Современные аспекты патофизиологической роли лактатдегидрогеназы. Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – тетрамерный фермент гликолитического пути, принадлежащий к семейству 2-гидроксикислотоксидоредуктаз и являющийся основным метаболическим ферментом, превращающим пируват в лактат и обратно с восстановлением/окислением форм НАДФ/НАД⁺. ЛДГ состоит из двух разных субъединиц LDHA (M) и LDHB (H), кодируемых у человека генами *LDHA* и *LDHB*, расположенными на хромосомах 11p15.1 и 12p12.1. Эти субъединицы могут объединяться в пяти различных комбинациях с образованием гомо- или гетеротетрамеров – ЛДГ-1 (4H), ЛДГ-2 (3H1M), ЛДГ-3 (2H2M), ЛДГ-4 (1H3M) и ЛДГ-5 (4M). ЛДГ локализуется внутриклеточно (цитоплазма, митохондрии) и имеет различный изоферментный состав в разных тканях. Так, изоформа LDHA экспрессируется главным образом в скелетных мышцах и преимущественно превращает пируват в лактат, тогда как изоформа LDHB экспрессируется главным образом в сердце и мозге и преимущественно превращает лактат в пируват [10, 11].

Основными производителями лактата являются быстросокращающиеся мышечные волокна типа II, медленно сокращающиеся волокна типа I преимущественно потребляют лактат. Вырабатываемый при сокращении мышц лактат транспортируется кровью к сердцу и мозгу, где используется в качестве субстрата для митохондриального дыхания, а также к печени и почкам, где превращается в глюкозу [11].

ЛДГ участвует в анаэробном метаболизме глюкозы при отсутствии или ограниченном поступлении кислорода. При анаэробном или гипоксическом состоянии выработка АТФ путем окислительного фосфорилирования нарушается, клетки переходят на анаэробный гликолиз как альтернативный метаболический путь выработки энергии. При этом уровень ЛДГ повышается, что, с одной стороны, обусловлено потребностью в производстве энергии, с другой – высокий уровень

ЛДГ становится показателем стойкой тяжелой гипоксии, накопления в тканях лактата и развития тканевого (клеточного) ацидоза. Лактат, образующийся при анаэробном превращении глюкозы, дальнейшему метаболизму может подвергаться только в печени, где ЛДГ выполняет обратную реакцию превращения лактата в пируват посредством цикла Cori [10]. Повышение концентрации лактата (более 2 ммоль/л), предлагается рассматривать в качестве биомаркера скрытой тканевой гипоперфузии [3]. Уровень лактата в плазме более 4 ммоль/л коррелирует со смертностью при сепсисе и септическом шоке, при этом прямой связи между уровнем лактата и тканевой гипоксией нет [11].

Лактатдегидрогеназа при сепсисе и других заболеваниях. Объяснением гиперлактатемии при сепсисе является не только гипоперфузия тканей, обуславливающая гипоксию и переход клеток на анаэробный метаболизм, но и ускорение аэробного гликолиза за счет адренергической стимуляции, развивающейся в ответ на поступление в кровь бактериальных липополисахаридов (ЛПС), а также развивающаяся митохондриальная дисфункция в клетках различных тканей, которые обычно преобразуют лактат в энергию. При сепсисе развивается также функциональное шунтирование лактата через эти ткани (органы), если емкость оставшихся функционирующих митохондрий резко снижена. Лактатный шунт может существовать без клинических признаков тканевой гипоксии (центральная венозная сатурация < 0,7 мл/мин часто используется в качестве маркера тканевой гипоксии) или гипоперфузии. При отсутствии митохондриальной дисфункции артериальная гипоксемия сама по себе не будет вызывать гиперлактатемию, пока парциальное давление кислорода в микроциркуляции не достигнет критически низкого уровня, при котором диффузионный градиент кислорода перестанет быть достаточным для поддержания митохондриального транспорта электронов [11]. Важным аспектом этой теории является то, что низкая доступность кислорода в конечном итоге также приведет к дисфункции митохондрий и, следовательно, к снижению использования лактата в митохондриях [12].

Не исключается также, что при сепсисе высокая адренергическая стимуляция может ослаблять выведение лактата печенью из-за нарушения ее кровоснабжения вследствие спланхической вазоконстрикции, как это наблюдается во время высокоинтенсивных упражнений [13]. Аналогично может быть снижен вклад почек в глюконеогенез из-за снижения почечной перфузии в ответ на снижение среднего артериального давления или наличие острого повреждения почек. Все это может быть причиной повышения уровня лактата у пациентов с сепсисом [11].

Важным источником лактата при сепсисе является также популяция активированных иммунных клеток – участников системной воспалительной реакции [14]. Этим, вероятно, может объясняться значительное (в зависимости от тяжести повреждения) высвобождение лактата из легких, в частности при развитии ОРДС [15]. В этом случае одновременно увеличивается и потребление лактата, что подтверждается значительным увеличением уровня ЛДГ в плазме [16], коррелирующим со смертностью пациентов [16, 17].

В целом патофизиология высвобождения лактата при сепсисе и других критических состояниях остается неясной. Однако, основываясь на данных о сокра-

щении скелетных мышц, лактат рассматривается как важный субстрат для митохондрий в мышцах, сердце и мозге во время физических упражнений и является основным глюконеогенетическим предшественником в печени и почках. В этом контексте необходимо изучение вмешательств с целью нормализации лактата, то есть основным объектом клинического интереса (исследования) становится инфузионная терапия [11].

Повышение уровня ЛДГ может также объясняться теорией лактатного челнока [18], когда ЛДГ отражает высокий окислительный метаболизм лактата, используемого в качестве энергии дыхательными мышцами. В частности, большим потенциалом окисления лактата обладает диафрагма, отличающаяся наличием высокой доли волокон типа I. У пациентов с сепсисом в критическом состоянии, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, может утрачиваться окислительная способность мышц ног, о чем свидетельствует низкий уровень внутримышечного АТФ и высокое содержание лактата. Напротив, содержание АТФ и лактата в межреберных мышцах может находиться в пределах нормы, это позволяет предполагать, что дыхательные мышцы могут быть чистыми потребителями лактата при дыхательной недостаточности у больных сепсисом [11, 19].

Чрезмерная продукция ЛДГ и попадание ее в кровоток из сокращающихся дыхательных мышц во время дыхания с высокими дыхательными объемами может быть косвенным маркером повреждения легких. Низкие дыхательные объемы во время искусственной вентиляции легких снижают смертность, вероятно, в связи с предотвращением перерастяжения альвеол и баротравмы [11].

Уровень ЛДГ в сыворотке крови повышается пропорционально степени повреждения клеток тканей при самых разных заболеваниях – злокачественных новообразованиях, нервно-мышечных, ревматологических, гематологических, эндокринных заболеваниях, болезнях почек и инфекционных заболеваниях, наиболее высокие уровни ЛДГ характерны для инфекций с поражением легких в сравнении со случаями инфекции без поражения легких [20, 21]. Учитывая развитие кардиореспираторных симптомов при сепсисе, можно предполагать, что вклад в повышение уровня ЛДГ обуславливает и ее высвобождение из клеток миокарда и/или легких [11].

В ряде исследований показано, что классические биомаркеры (уровень ЛДГ, альбумина и количество лейкоцитов в крови) предсказывают смертность с такой же точностью, как и новые биомаркеры, к которым авторы относят СРБ и прокальцитонин (ПКТ). Так, уровень лейкоцитов, ПКТ и СРБ при поступлении был предиктором смерти у пациентов с инфекционным эндокардитом (*Staphylococcus aureus*), соотношение СРБ к альбумину предсказывает смертность у пациентов с сепсисом вследствие ожогов, аналогично тому, как предсказывает сам уровень альбумина [21].

Среди пациентов с самыми высокими значениями ЛДГ (> 900 ед/л) показатель летальности был значительно выше у больных с легочными инфекциями, чем с нелегочными (4,77 против 3,73), что, вероятно, отражает развитие тяжелого повреждения паренхимы легких (среди этих пациентов высокая частота развития ОРДС) [21].

Предполагается, что повышенный уровень ЛДГ у госпитализированных пациентов с инфекционными заболеваниями связан с более высоким уровнем смер-

ности и большим поражением органов-мишеней как при легочных, так и при внелегочных инфекциях, но пациенты с легочными инфекциями и уровнем ЛДГ более 900 ед/л имеют более высокую вероятность летального исхода в течение 30 дней, что позволяет рассматривать уровень ЛДГ в качестве ценного «прикроватного инструмента» оценки тяжести состояния и прогноза у пациентов с инфекционными заболеваниями [21], а значит и как маркер ранней интенсивной терапии.

Аналогичные данные получены при оценке уровня ЛДГ у пациентов с множественной миеломой и вторичным амилоидозом AL (легких цепей иммуноглобулинов). В группе пациентов с высоким уровнем сывороточной ЛДГ с большей вероятностью имело место обширное поражение органов (более 2 органов) по сравнению с пациентами в группе с нормальным уровнем ЛДГ (32 % против 25 %; $p = 0,008$). Кроме того, у пациентов с повышенным уровнем ЛДГ в сыворотке крови чаще наблюдались поражения сердца (83 % против 66 %; $p < 0,001$), почек (73 % против 57 %; $p < 0,001$) и печени (25 % против 19 %; $p = 0,01$) по сравнению с пациентами без повышения уровня ЛДГ. Для выявления источника повышения уровня ЛДГ была проанализирована частота его повышения среди 346 пациентов с поражением одного органа. Среди пациентов с поражением только сердца ($n = 150$) уровень ЛДГ был повышен в 36 % случаев, у них же был повышен уровень сердечных биомаркеров – N-концевого натрийуретического пептида (NT-proBNP) и тропонина Т (в сравнении с пациентами без повышения ЛДГ). При этом отсутствовала корреляция с уровнем гемоглобина и билирубина, свидетельствующая о маловероятности гемолиза как причины повышения уровня ЛДГ [22].

Перекрестное исследование, проведенное в детской больнице Каирского университета в период с июня 2019 г. по декабрь 2019 г. у 100 детей с септическим шоком и 100 детей только с сепсисом, показало, что уровень ЛДГ в первые 24 часа после поступления в группу с септическим шоком был значительно выше ($p < 0,001$), чем в контрольной группе пациентов только с сепсисом. Кроме того, медиана ЛДГ у детей с инфекцией грудной клетки была выше, чем у детей с другими диагнозами ($p = 0,047$). Была обнаружена положительная корреляция между значениями педиатрической шкалы последовательной оценки органной недостаточности (pSOFA, Pediatric Sequential Organ Failure Assessment) и ЛДГ ($r = 0,503$, $p < 0,001$). Предельная концентрация ЛДГ 272 мкл была потенциальным вспомогательным средством для клинической оценки и дифференциации септического шока от сепсиса с чувствительностью 91 % и специфичностью 77 %. Авторы отмечают, что уровень ЛДГ может иметь большое значение в диагностике сепсиса у новорожденных, его прогностическая ценность выше, чем уровня лактата. В целом, оценивая чувствительность и специфичность ЛДГ в диагностике септического шока, сравнивая уровни соответствующих показателей у пациентов с различной этиологией септического шока и анализируя корреляции между ЛДГ, педиатрическим индексом смертности и оценкой последовательной органной недостаточности у детей (pSOFA), авторы приходят к выводу, что ЛДГ может быть потенциальным маркером воспаления при диагностике септического шока и полезным маркером при принятии решения о госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии [20].

В ряде исследований отмечается, что значительное повышение уровня ЛДГ в сыворотке крови может быть уже на ранних стадиях сепсиса, что рассматривается как показатель для оценки степени поражения тканей [20].

В последние годы ЛДГ рассматривается как ценный биомаркер в диагностике и последующем мониторинге лечения инфекции SARS-CoV-2. Последовательное измерение уровня ЛДГ, СРБ и ПКТ, в частности, у педиатрических пациентов с инфекцией COVID-19 может быть полезно в оценке течения заболевания [20].

Таким образом, генез высвобождения ЛДГ при сепсисе может быть связан с гипоперфузией, гипоксией и переходом клеток на анаэробный гликолиз, повреждением тканей (прежде всего легких и сердца) и развитием митохондриальной дисфункции и гиперлактатемии. Определение региональных различий в артериально-венозных концентрациях изоформ ЛДГ может дать представление об их патофизиологии и объяснить, почему высокий уровень ЛДГ связан со смертностью пациентов при сепсисе и коронавирусной инфекции (COVID-19) [11].

Современные аспекты патофизиологической роли С-реактивного белка. СРБ – гомопентамерный плазменный белок острой фазы воспаления. СРБ был открыт в 1930 г. Тилле (Tillet) и Фрэнсисом (Francis) при исследовании сывороток пациентов с острой пневмококковой инфекцией и назван в честь его реакции с капсульным (С) полисахаридом пневмококка. В присутствии кальция СРБ связывается с полисахаридами микроорганизмов, в частности, фосфохолином, а также с множеством других аутологических (нативные и модифицированные липопротеины плазмы, поврежденные клеточные мембраны, различные фосфолипиды и родственные соединения, рибонуклеопротеиновые частицы и апоптотные клетки) и внешних лигандов (компоненты бактерий, грибов и паразитов), агрегирует или осаждает клеточные, дисперсные или молекулярные структуры, несущие эти лиганды. При агрегации или связывании с макромолекулярными лигандами СРБ распознается компонентом комплемента 1q (C1q) и активирует классический путь комплемента, вовлекая C3 – основную молекулу адгезии системы комплемента и терминальный мембраноатакующий комплекс C5-C9. Вторичные эффекты СРБ, возникающие после связывания лиганда, напоминают некоторые ключевые свойства антител и провоспалительных медиаторов и способствуют защите макроорганизма от инфекции [23–26].

СРБ имеет множество гомологов у позвоночных и некоторых беспозвоночных и является членом семейства пентраксинов, которое включает в себя некоторые структурно родственные молекулы, например, сывороточный амилоид А. Индукция транскрипции гена СРБ происходит в основном в гепатоцитах в ответ на повышение уровня воспалительных цитокинов, включая интерлейкин 6 (IL-6), IL-1 и фактор некроза опухоли (TNF), но СРБ также синтезируется гладкомышечными клетками, макрофагами, эндотелиальными клетками, лимфоцитами и адипоцитами [23, 25].

Экспрессия СРБ повышается при многих воспалительных состояниях – сердечно-сосудистых и ревматических заболеваниях, различных инфекциях. При воспалении концентрация СРБ отклоняется как минимум на 25 %, самые высокие концентрации СРБ могут превышать нормальные значения в 1 000 раз. При ис-

чезновении стимулов снижение уровня СРБ происходит экспоненциально в течение 18–20 часов, что близко к периоду его полураспада. Уровень СРБ в плазме может увеличиваться с 1 мкг/мл до более 500 мкг/мл в течение 24–72 часов при тяжелом повреждении тканей и прогрессирующем раке [23, 25].

На исходные уровни СРБ влияют многие факторы, включая возраст, пол, курение, вес, уровень липидов и артериальное давление, уровень эстрогенов. Средний уровень СРБ в сыворотке у здорового европеоида составляет около 0,8 мг/л, но этот базовый уровень может сильно варьировать у разных людей, в частности из-за полиморфизмов в гене СРБ, который находится в 1q23.2 на длинном плече хромосомы 1. В настоящее время в этом гене не обнаружены аллельные вариации или генетические дефекты, но идентифицированы некоторые полиморфизмы – динуклеотидные повторы в интронной области гена [23].

СРБ синтезируется в виде нативной формы (нСРБ), которая может необратимо диссоциировать при воспалении на пять отдельных мономеров, или мономерный СРБ (мСРБ). Именно с наличием этих двух изоформ нередко связана противоречивость о свойствах СРБ, так как эти формы обладают практически противоположными эффектами, а в исследованиях принадлежность белка к той или иной форме не учитывается. Нативная форма СРБ имеет тенденцию проявлять большую противовоспалительную активность в сравнении с мСРБ. Так, нСРБ активирует классический путь комплемента, индуцирует фагоцитоз и способствует апоптозу; мСРБ способствует хемотаксису и привлечению циркулирующих лейкоцитов в очаг воспаления и может задерживать апоптоз [23, 25]. Изоформы нСРБ и мСРБ соответственно ингибируют и индуцируют выработку NO посредством снижения и повышения уровня эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). СРБ (вероятно, нСРБ) подавляет транскрипцию eNOS и дестабилизирует мРНК eNOS, что приводит к снижению уровня оксида азота [23, 27].

Мономерные изоформы СРБ увеличивают выработку интерлейкина-8 (IL-8) и моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1), тогда как нСРБ не оказывает заметного влияния на их уровни. СРБ также может индуцировать выработку IL-6 и опухоль некротизирующего фактора-α (TNF-α) в очаге воспаления, что указывает на вероятное участие мСРБ в результате диссоциации нСРБ. Установлена корреляция между повышением уровня IL-6, выработкой TNF-α и концентрацией СРБ (вероятно, мСРБ) при воспалении. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения понимания этих новых данных и полного раскрытия значения каждой из изоформ СРБ [23, 25].

СРБ при инфекции и сепсисе. СРБ и ПКТ являются на сегодняшний день наиболее широко изученными и используемыми в клинической практике биомаркерами. Уровень обоих маркеров быстро увеличивается при сепсисе и достаточно долго сохраняется (что важно для обнаружения), отражая реакцию организма в реальном времени. Хотя во многих исследованиях ПКТ считается более эффективным, чем СРБ [28, 29], он не является окончательным тестом для диагностики сепсиса, поскольку уровни ПКТ могут быть повышены и при других состояниях [30]. ПКТ, как и СРБ, может быть более полезным для исключения сепсиса, чем для его диагностики [31–33], комбинация этих двух биомаркеров улучшает решение задачи исключения

у больного сепсиса [32]. Изучение динамики СРБ и ПКТ также может быть полезно для оценки индивидуальной реакции пациента на терапию. Изменения уровня СРБ в сыворотке в течение первых 48 часов после начала антибиотикотерапии могут помочь в оценке ответа на начальную антимикробную терапию [33–36]. Эффективность же алгоритмов на основе ПКТ может зависеть от опыта врача и клинических условий. В некоторых работах показано, что по диагностической ценности пресепсин и CD64 превосходят СРБ и ПКТ [37, 38].

СРБ является не только маркером воспаления, но и играет активную роль в воспалительном процессе, в частности, активации молекулы C1q в пути комплемента, что приводит к опсонизации патогенов. Активация комплемента C-реактивным белком отличается от активации антителом тем, что СРБ избирательно активирует ранние компоненты без необходимости формирования мембран-атакующего комплекса (МАС). Помимо активации классического пути комплемента СРБ может ингибировать альтернативный путь комплемента за счет снижения активности конвертазы C3 и C5 и ингибирования петли амплификации комплемента. И инициатор (C1q), и ингибитор (C4bp) классического пути комплемента конкурируют за связывание с мСРБ. Связывая ингибитор C4bp, мСРБ способен обеспечить высокую степень контроля над классическим путем комплемента. СРБ также может инициировать клеточно-опосредованные пути защиты, а связываясь с Fc-рецепторами IgG, приводить к высвобождению провоспалительных цитокинов. СРБ обладает способностью распознавать собственные и чужеродные молекулы на основе распознавания образов, что не свойственно другим активаторам комплемента, например, IgG распознает только отдельные антигенные эпитопы [23, 25].

Защитная роль СРБ подтверждена в многочисленных экспериментальных работах. Так, введение мышам СРБ перед заражением *Streptococcus pneumoniae* увеличивает процентную выживаемость при всех протестированных дозах патогена, что объясняется способностью СРБ связываться с пневмококковым полисахаридом С в клеточной стенке бактерий. Предполагается, что СРБ защищает в первую очередь не путем прямой опсонизации, а, вероятнее, за счет активации комплемента и последующего опсонофагоцитоза [23, 25].

Экспериментальное исследование с использованием трансгенных мышей, экспрессирующих человеческий СРБ, показало, что СРБ обеспечивает защиту от низких доз *Typhimurium* и позволяет мышам пережить инфекцию через увеличение раннего выведения из крови внутривенно введенных бактерий и уменьшение поступления бактерий в печень и селезенку на начальных стадиях инфекции [23].

In vitro также установлено, что СРБ усиливает фагоцитоз многих микроорганизмов (включая *S. aureus*) лейкоцитами даже при отсутствии комплемента, что, вероятно, происходит за счет взаимодействия СРБ с Fc γ -рецепторами моноцитов и нейтрофилов [23].

Повышенные уровни СРБ наблюдаются у пациентов с аппендицитом, холециститом, панкреатитом и менингитом. У пациентов с симптомами аппендицита острый аппендицит может быть исключен при уровне СРБ ниже 25 мг/л в крови, взятой через 12 часов после появления симптомов. Когда клинические сим-

птомы холецистита сопровождаются уровнем СРБ более 30 мг/л, точный диагноз холецистита может быть поставлен с чувствительностью 78%; это позволяет предполагать, что СРБ является более чувствительным маркером, чем скорость оседания эритроцитов и количество лейкоцитов. При остром панкреатите уровень СРБ более 210 мг/л позволяет различать легкие и тяжелые случаи с чувствительностью 83% и специфичностью 85%. Измерение СРБ в спинномозговой жидкости имеет чувствительность 100% и специфичность 94% для дифференциации пациентов с бактериальным менингитом, вирусным менингитом и отсутствием инфекции [23].

Если в системе врожденного иммунитета пентраксины играют роль растворимых распознающих белков, сходную с ролью иммуноглобулинов, то СРБ способен не только опсонизировать бактерии, связываясь с компонентами некротизированных или апоптотических клеток, и способствовать их фагоцитозу, но также предупреждает их накопление в тканях и развитие аутоиммунных реакций [24].

Таким образом, данные большого числа исследований свидетельствуют, что СРБ является не только маркером инфекции, повреждения тканей и воспаления, но также играет защитную роль при бактериальной инфекции, главным образом за счет активации комплемента и последующей опсонизации патогенов. Так как в целом нСРБ имеет тенденцию проявлять большую противовоспалительную активность по сравнению с изоформой мСРБ, в дополнение к терапевтическим стратегиям ингибирования активности СРБ для лечения состояний, опосредованных СРБ, предлагаются более таргетные методы лечения, включая ингибирование активности мСРБ или предотвращение диссоциации нСРБ в мСРБ [23, 25].

СРБ индуцирует в моноцитах активацию p53, останавливает клеточный цикл в фазе G₂/M, и через рецепторы CD32 (Fc γ R11), экспрессирующиеся в моноцитах поляризующихся в провоспалительные макрофаги, запускает их апоптоз. Это позволяет предполагать, что СРБ, прежде всего его нативная изоформа, может ослаблять вызываемые макрофагами провоспалительные реакции. Нативный СРБ обладает способностью опсонизировать апоптотические клетки и индуцировать фагоцитоз поврежденных клеток [23].

В ряде работ показано, что уровень СРБ может иметь значение при дифференциальной диагностике септического шока и сепсиса – уровень СРБ в группе с септическим шоком (46,3 (23,35–80,80) мг/л), статистически значимо выше, чем в группе с сепсисом – (11,00 (1,60–24,00) мг/л; p < 0,001) [20]. При дифференциации диагноза септического шока и сепсиса наиболее эффективными маркерами оказались липокалин нейтрофилов человека (HNL), за ним следовали ПКТ и высокочувствительный СРБ (вч-СРБ). В качестве прогностического маркера у пациентов с сепсисом лучший результат имели лактат, за ним следовали HNL, ПКТ и вч-СРБ [39].

СРБ при сердечно-сосудистой патологии. Большое количество исследований сосредоточено на роли СРБ и его изоформ при сердечно-сосудистых заболеваниях, включая инсульт. Уровни СРБ связаны с прогнозом у пациентов с атеросклерозом, застойной сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий, миокардитами, трансплантацией сердца, что позволяет предположить его активную роль

в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний. Повышенные уровни СРБ в сыворотке крови являются сильным независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний у бессимптомных пациентов. При этом используются высокочувствительные методы диагностики СРБ, в частности, нефелометрический анализ для определения исходных уровней СРБ у пациентов группы риска сердечно-сосудистых заболеваний. При уровне СРБ выше 3 мг/л имеется повышенный риск ишемической болезни сердца, этот риск значительно возрастает при сочетании с диабетом 2-го типа [23].

Установлено, что СРБ локализуется в пораженной ткани сердца и способствует местной активации комплемента, вызывая дальнейшее повреждение миокарда; сходные эффекты он оказывает и в атеросклеротической бляшке [23].

Потенциальные механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени также связаны с уровнем СРБ – это передача сигналов лептина, инсулина, митохондриальный метаболизм и путь NF-κB. С одной стороны, СРБ опосредует нарушение липидного обмена путем ингибирования сигнальных путей лептина и инсулина, с другой – использует взаимодействие между гепатоцитами и клетками Купфера для повышения своего уровня, а СРБ-опосредованные провоспалительные эффекты еще больше способствуют развитию воспаления и жирового гепатоза. Учитывая такие механизмы, СРБ становится не только маркером воспалительного процесса, но и целью терапевтического воздействия [40].

Функции СРБ в регуляции иммунной системы сложны и до конца не поняты. СРБ может связываться со специфическим набором лигандов и рецепторов, таких как CD16 (FcγRIII), CD32 (FcγRII) и CD64 (FcγRI). CD64, экспрессирующийся на макрофагах, является одним из основных кандидатов в качестве терапевтической мишени для купирования провоспалительных эффектов макрофагов. СРБ также индуцирует секрецию макрофагами тканевого фактора с прокоагулянтной активностью, способствуя диссеминированному внутрисосудистому свертыванию при воспалительных состояниях, увеличивает поглощение макрофагами липопротеинов низкой плотности и превращение их в пенистые клетки [40].

В то же время СРБ может в некоторой степени играть защитную роль при чрезмерной активации воспаления. Связывание СРБ с гистоном H4 может быть защитной реакцией на чрезмерное воспаление через подавление реакции нейтрофильного респираторного взрыва. В целом, для понимания сложных функций СРБ в иммунной регуляции необходимы дальнейшие исследования [40].

Диагностический потенциал СРБ в значительной степени детерминируется методами его диагностики, в том числе позволяющими определять раздельно уровни нСРБ и мСРБ. На самом деле, биомаркеры различных заболеваний часто присутствуют на сверхнизких уровнях и требуют сверхчувствительных методов обнаружения. Рутинное тестирование СРБ, используемое для мониторинга воспаления при ревматизме и других заболеваниях, не позволяет количественно определить концентрацию СРБ ниже верхней границы нормы, что может влиять на оценку в случаях других патологических состояний. Рутинные методы диагностики СРБ выявляют уровни > 3 мг/л, в то время как

высокочувствительный анализ СРБ (вч-СРБ) выявляет уровни всего лишь 0,1 мг/л и используется при стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний. По сравнению с СРБ вч-СРБ более точный маркер прогнозирования сердечно-сосудистых событий, в частности, развития инфаркта миокарда. Повышенные уровни вч-СРБ напрямую связаны с прогрессированием атеросклероза, острым инфарктом миокарда и острым коронарным синдромом. Использование вч-СРБ в клинической практике быстро расширяется, особенно в области стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний и их лечения [26]. Раздельное определение уровней нСРБ и мСРБ позволяет осуществлять метод высокочувствительной турбидиметрии и сэндвич-ферментного иммуноферментного анализа (ИФА) [24].

Существуют также такие методы определения СРБ, как нефелометрический анализ, масс-спектрометрический анализ, хемилюминесцентный анализ, анализ латерального потока, анализ на основе лабораторных чипов (LOC) и электрохимические методы. Среди них большое внимание привлекают электрохимические методы благодаря их быстрому, чувствительному и селективному определению маркеров [26]. Так, стратегия одновременного обнаружения ЛПС и СРБ с использованием двухканального электрохимического биосенсора обеспечивает быструю диагностику бактериального сепсиса и типирование по Граму, при этом результаты согласовываются с результатами ИФА и соответствуют данным, полученным при посеве крови [41], что чрезвычайно важно для дифференцированного выбора антибактериальной терапии, являющейся основой эффективного лечения сепсиса и воздействия на качество жизни пациентов с сепсисом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, работы последних лет отражают значительное расширение и углубление наших представлений о патофизиологической роли хорошо известных маркеров – ЛДГ и СРБ, что подтверждает их большое значение для клиники. Даже небольшое отклонение маркера от нормы требует от врача патофизиологической интерпретации этого факта с учетом конкретной клинической ситуации и, соответственно, коррекции лечения, например, назначения эмпирической антибактериальной терапии, кортикостероидов, коррекции инфузионной терапии или выполнения дополнительных диагностических тестов. Несмотря на противоречивость патофизиологической роли, в частности, СРБ, интерпретация его уровня будет верной исходя из конкретной клинической ситуации. Нельзя не согласиться с мнением Х. Пьерракос (С. Pierrakos) и соавт. (2020), что ценность маркера в клинической практике определяется ответом уровня этого маркера на конкретный клинически значимый вопрос, а не просто его диагностическим или прогностическим значением. В целом, проведенный анализ литературы отражает большую клиническую ценность этих маркеров и необходимость продолжения изучения их значения при различных патологических состояниях, включая сепсис.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

REFERENCES

- Pierrakos C., Velissaris D., Bisdorff M. et al. Biomarkers of sepsis: Time for a reappraisal. *Crit Care*. 2020;24(1):287.
- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89–95.
- Rhodes A., Evans L. E., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45(3):486–552. DOI 10.1097/CCM.0000000000002255.
- Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810.
- Pierrakos C., Vincent J. L. Sepsis biomarkers: A review. *Crit Care*. 2010;14(1):R15.
- Falcão-Holanda R. B., Brunialti M. K. C., Jasiulionis M. G. et al. Epigenetic regulation in sepsis, role in pathophysiology and therapeutic perspective. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:685333.
- Pletcher M. J., Pignone M. Evaluating the clinical utility of a biomarker: A review of methods for estimating health impact. *Circulation*. 2011;123(10):1116–1124.
- Schultz M., Rasmussen L. J. H., Andersen M. H. et al. Use of the prognostic biomarker suPAR in the emergency department improves risk stratification but has no effect on mortality: A cluster-randomized clinical trial (TRIAGE III). *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2018;26(1):69.
- Наумова Л. А., Яллыев М. Б. Особенности коморбидности и течения сепсиса у онкогематологических больных // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 3. С. 83–88. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-83-88.
- Mishra D., Banerjee D. Lactate dehydrogenases as metabolic links between tumor and stroma in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel)*. 2019;11(6):750.
- Iepsen U. W., Plovsing R. R., Tjelle K. et al. The role of lactate in sepsis and COVID-19: Perspective from contracting skeletal muscle metabolism. *Exp Physiol*. 2022;107(7):665–673.
- Gattinoni L., Vasques F., Camporota L. et al. Understanding lactatemia in human sepsis. Potential impact for early management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(5):582–589.
- Nielsen H. B., Febbraio M. A., Ott P. et al. Hepatic lactate uptake versus leg lactate output during exercise in humans. *J Appl Physiol (1985)*. 2007;103(4):1227–1233.
- Certo M., Tsai C. H., Pucino V. et al. Lactate modulation of immune responses in inflammatory versus tumour microenvironments. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(3):151–161.
- Matthay M. A., Zemans R. L. The acute respiratory distress syndrome: Pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:147–163.
- Henry B. M., Aggarwal G., Wong J. et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med*. 2020;38(9):1722–1726.
- Castro V. M., McCoy T. H., Perlis R. H. laboratory findings associated with severe illness and mortality among hospitalized individuals with coronavirus disease 2019 in Eastern Massachusetts. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):e2023934.
- Brooks G. A. The science and translation of lactate shuttle theory. *Cell Metab*. 2018;27(4):757–785.
- Puthuchery Z. A., Astin R., Mcphail M. J. W. et al. Metabolic phenotype of skeletal muscle in early critical illness. *Thorax*. 2018;73:926–935.
- Algebaly H. F., Abd-Elal A., Kaffas R. E. et al. Predictive value of serum lactate dehydrogenase in diagnosis of septic shock in critical pediatric patients: A cross-sectional study. *J Acute Dis*. 2021;10(3):107–111.
- Frenkel A., Shiloh A., Azulay B. et al. The role of lactate dehydrogenase in hospitalized patients, comparing those with pulmonary versus non-pulmonary infections: A nationwide study. *PLOS ONE*. 2023;18(3):e0283380.
- Muchtar E., Dispenzieri A., Lacy M. Q. et al. Elevation of serum lactate dehydrogenase in AL amyloidosis reflects tissue damage and is an adverse prognostic marker in patients not eligible for stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2017;178(6):888–895.
- Sproston N. R., Ashworth J. J. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol*. 2018;9:754.
- Pierrakos C., Velissaris D., Bisdorff M. et al. Biomarkers of sepsis: Time for a reappraisal. *Crit Care*. 2020;24(1):287.
- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89–95.
- Rhodes A., Evans L. E., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45(3):486–552. DOI 10.1097/CCM.0000000000002255.
- Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810.
- Pierrakos C., Vincent J. L. Sepsis biomarkers: A review. *Crit Care*. 2010;14(1):R15.
- Falcão-Holanda R. B., Brunialti M. K. C., Jasiulionis M. G. et al. Epigenetic regulation in sepsis, role in pathophysiology and therapeutic perspective. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:685333.
- Pletcher M. J., Pignone M. Evaluating the clinical utility of a biomarker: A review of methods for estimating health impact. *Circulation*. 2011;123(10):1116–1124.
- Schultz M., Rasmussen L. J. H., Andersen M. H. et al. Use of the prognostic biomarker suPAR in the emergency department improves risk stratification but has no effect on mortality: A cluster-randomized clinical trial (TRIAGE III). *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2018;26(1):69.
- Naumova L. A., Yallyev M. B. Features of comorbidity and the course of sepsis in oncohematological patients. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(3):83–88. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-83-88. (In Russian).
- Mishra D., Banerjee D. Lactate dehydrogenases as metabolic links between tumor and stroma in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel)*. 2019;11(6):750.
- Iepsen U. W., Plovsing R. R., Tjelle K. et al. The role of lactate in sepsis and COVID-19: Perspective from contracting skeletal muscle metabolism. *Exp Physiol*. 2022;107(7):665–673.
- Gattinoni L., Vasques F., Camporota L. et al. Understanding lactatemia in human sepsis. Potential impact for early management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(5):582–589.
- Nielsen H. B., Febbraio M. A., Ott P. et al. Hepatic lactate uptake versus leg lactate output during exercise in humans. *J Appl Physiol (1985)*. 2007;103(4):1227–1233.
- Certo M., Tsai C. H., Pucino V. et al. Lactate modulation of immune responses in inflammatory versus tumour microenvironments. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(3):151–161.
- Matthay M. A., Zemans R. L. The acute respiratory distress syndrome: Pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:147–163.
- Henry B. M., Aggarwal G., Wong J. et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med*. 2020;38(9):1722–1726.
- Castro V. M., McCoy T. H., Perlis R. H. laboratory findings associated with severe illness and mortality among hospitalized individuals with coronavirus disease 2019 in Eastern Massachusetts. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):e2023934.
- Brooks G. A. The science and translation of lactate shuttle theory. *Cell Metab*. 2018;27(4):757–785.
- Puthuchery Z. A., Astin R., Mcphail M. J. W. et al. Metabolic phenotype of skeletal muscle in early critical illness. *Thorax*. 2018;73:926–935.
- Algebaly H. F., Abd-Elal A., Kaffas R. E. et al. Predictive value of serum lactate dehydrogenase in diagnosis of septic shock in critical pediatric patients: A cross-sectional study. *J Acute Dis*. 2021;10(3):107–111.
- Frenkel A., Shiloh A., Azulay B. et al. The role of lactate dehydrogenase in hospitalized patients, comparing those with pulmonary versus non-pulmonary infections: A nationwide study. *PLOS ONE*. 2023;18(3):e0283380.
- Muchtar E., Dispenzieri A., Lacy M. Q. et al. Elevation of serum lactate dehydrogenase in AL amyloidosis reflects tissue damage and is an adverse prognostic marker in patients not eligible for stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2017;178(6):888–895.
- Sproston N. R., Ashworth J. J. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol*. 2018;9:754.

24. Karlsson J., Wetterö J., Weiner M. et al. Associations of C-reactive protein isoforms with systemic lupus erythematosus phenotypes and disease activity. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):139.
25. Plebani M. Why C-reactive protein is one of the most requested tests in clinical laboratories? *Clin Chem Lab Med.* 2023;61(9):1540–1545.
26. An Q.Q., Feng X.Z., Zhan T. et al. A simple synthesis of a core-shell structure PPy-Au nanocomposite for immunosensing of C-reactive protein. *Talanta.* 2024;267:125158.
27. Puspitasari Y.M., Ministrini S., Schwarz L. et al. modern concepts in cardiovascular disease: Inflamm-aging. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:882211.
28. Luzzani A., Polati E., Dorizzi R. et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med.* 2003;31(6):1737–1741.
29. Simon L., Saint-Louis P., Amre D.K. et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9(4):407–413.
30. Park J.H., Kim D.H., Jang H.R. et al. Clinical relevance of procalcitonin and C-reactive protein as infection markers in renal impairment: A cross-sectional study. *Crit Care.* 2014;18(6):640.
31. Hattori T., Nishiyama H., Kato H. et al. Clinical value of procalcitonin for patients with suspected bloodstream infection. *Am J Clin Pathol.* 2014;141(1):43–51.
32. Han J.H., Nachamkin I., Coffin S.E. et al. Use of a combination biomarker algorithm to identify medical intensive care unit patients with suspected sepsis at very low likelihood of bacterial infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(10):6494–6500.
33. Póvoa P., Teixeira-Pinto A.M., Carneiro A.H. et al. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: A multi-center prospective observational study. *Crit Care.* 2011;15(4):R169.
34. Van der Does Y., Limper M., Jie K.E. et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in patients with fever in a general emergency department population: A multicentre non-inferiority randomized clinical trial (HiTEMP study). *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(12):1282–1289.
35. Wirz Y., Meier M.A., Bouadma L. et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: A patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit Care.* 2018;22(1):191.
36. Huang D.T., Yealy D.M., Filbin M.R. et al. Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection. *N Engl J Med.* 2018;379(3):236–249.
37. Jämsä J., Ala-Kokko T., Huotari V. et al. Neutrophil CD64, C-reactive protein, and procalcitonin in the identification of sepsis in the ICU – Post-test probabilities. *J Crit Care.* 2018;43:139–142.
38. Muzlovic I., Ihan A., Stubljär D. CD64 index on neutrophils can diagnose sepsis and predict 30-day survival in subjects after ventilator-associated pneumonia. *J Infect Dev Ctries.* 2016;10(3):260–268.
39. Zong H., Shang X., Wang X. et al. Diagnosis of septic shock by serum measurement of human neutrophil lipocalin by a rapid homogeneous assay. *J Immunol Methods.* 2023;522:113570.
40. Ding Z., Wei Y., Peng J. et al. The potential role of C-reactive protein in metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease and aging. *Biomedicines.* 2023;11(10):2711.
41. Lu T.C., Yang Y.J., Zhong Y. et al. Simultaneous detection of C-reactive protein and lipopolysaccharide based on a dual-channel electrochemical biosensor for rapid Gram-typing of bacterial sepsis. *Biosens Bioelectron.* 2024;243:115772.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Л. А. Наумова – доктор медицинских наук, профессор.

М. Б. Яллыев – аспирант, врач – анестезиолог-реаниматолог.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

L. A. Naumova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

M. B. Yallyev – Postgraduate, Anesthesiologist-Resuscitator.