

А. В. Соломенников,
докт. мед. наукН. А. Арсениев,
канд. биол. наук

Городская больница № 38 им. Н. А. Семашко, Санкт-Петербург

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ ПРИ ОСТРЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

Среди неспецифических лабораторных показателей, характеризующих остроту и тяжесть состояния пациентов, используют число лейкоцитов, число и сдвиг нейтрофильных лейкоцитов в сторону юных форм, величину СОЭ, лейкоцитарный индекс интоксикации и др. В последние годы в качестве «золотого стандарта» при оценке остроты процесса принято считать показатель С-реактивного белка (С-РБ) [1]. При этом указывается, что изменения значений С-РБ не всегда совпадают с изменениями других показателей остроты процесса и, в частности, с динамикой показателей формулы крови [2].

Цель настоящего исследования — выявление отличительных особенностей динамики значений С-РБ и показателей формулы крови и возможность их комплексной оценки при острых патологических процессах.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели были проанализированы данные 79 пациентов с разной патологией из отделений общей реанимации, кардиореанимации, реабилитации неврологических больных и 18 добровольцев, не имевших клинических признаков острого патологического процесса. Средний возраст пациентов — 54 года (30–74). Анализировали показатели клинического анализа крови, С-РБ, у части пациентов — содержание в сыворотке мочевины, креатинина, калия, натрия, общего кальция, хлоридов, глюкозы, общего белка, альбумина (с последующим расчетом содержания глобулинов), общего и прямого билирубина, триглицеридов, холестерина. Также оценивали активность АлАТ, АсАТ и щелочной фосфатазы. Из показателей коагулограммы определяли АЧТВ (АПТВ), протромбиновый индекс (ПИ), тромбиновое время (ТВ), количество фибриногена, накопление РФМК.

Показатели клинического анализа определяли с использованием автоматического анализатора КХ-21 и дифференцированным подсчетом лейкоцитов после традиционной окраски мазков крови под микроскопом. Биохимические исследования осуществляли на автоматическом анализаторе «Saphir-400» стан-

дартными наборами «Biosystems». Определение содержания в сыворотке калия и натрия проводили на приборе «EasyLyte», показателей коагулограммы — на автомате «Coasys» по методикам и реактивами, предлагаемыми фирмой.

При математической обработке полученных данных использовали стандартный пакет программ Excel [3]. Планируя алгоритм расчетов, исходили из следующих известных положений. Проникновение или накопление антигена в организме на первом этапе сопровождается ростом, в первую очередь, неспецифических факторов защиты. При этом наиболее чувствительным и динамичным считается рост С-РБ [2]. Отметим, что в наблюдаемом ряду данных показатель С-РБ колебался от 168 до 1 мг/л. При этом можно было ожидать, что неспецифические изменения в формуле крови и накопление С-РБ следуют параллельно и их выраженность зависит от динамики проникновения и количества агрессивного фактора. Поэтому на первом этапе сопоставили (рассчитали коэффициенты линейной корреляции; ККр) между отдельными показателями крови и фактическими значениями С-РБ (С-РБф). Далее, используя полученные значения ККр, была составлена формула регрессии, которая позволяла рассчитывать должное (ожидаемое) значение С-РБр по изменениям в формуле крови. Последующие действия — определение совпадения (ККр) конфигурации формулы крови каждого пациента с конфигурацией (ряд ККр), характерной для роста влияния на нее процессов, связанных с образованием С-РБ ($n=97$). Отметим, что индивидуальное значение ККр по всему ряду колебалось от +0,68 до -0,83. Используя полученные показатели ККр пациентов всего массива, были вычислены значения α и β формулы регрессии для расчета значений С-РБ по ККр индивидуальной формулы крови и конфигурации, характерной для динамики С-РБ. Вид полученной формулы: $У=(1+X \cdot 65)-15$. Используя полученную формулу, рассчитали должные (ожидаемые) значения С-РБ по конфигурации формулы крови (расчетное значение С-РБ; С-РБр) для каждого пациента.

Результаты и обсуждение

Сопоставление характерных изменений в формуле крови для динамики С-РБф и С-РБр демонстрировало их высокую степень совпадения (при $n=16$, $ККр +0,95$), в то же время непосредственно между их значениями по всему ряду пациентов: $+0,71$; $n=97$. При этом абсолютная разница между ними могла иметь как положительное, так и отрицательное значение (отмечались, соответственно, в 69 и 31 % случаев) и колебалась в «крайних» положениях от $+80$ до -80 мг/л. Таким образом, возникал вопрос о «природе» несоответствия между расчетным и фиксируемым прямым определением значений С-РБ. Для его решения были последовательно рассчитаны и сопоставлены между собой значения $ККр$ С-РБр, С-РБр+С-РБф, С-РБр-С-РБф, С-РБф % и С-РБр % от их суммы, С-РБр/С-РБф с динамикой других гематологических и биохимических показателей. Предварительно было сделано предположение, что различие между С-РБр и С-РБф может определяться активностью специфической иммунной активности. То есть по мере усиления образования и накопления в крови специфических иммунных эффекторов возникает конкуренция за связывание с антигеном между ними и неспецифическими факторами. Постепенно специфический ответ «вытесняет» неспецифический в ходе конкуренции за детерминанты антигена за счет большей авидности и аффинности эффекторов, в результате чего активация и образование неспецифических факторов (по-видимому, по принципу обратной связи) тормозится, а в элиминации токсинов начинают преобладать факторы специфической защиты. При этом значения С-РБф изменяются, отражая, прежде всего, активность неспецифического ответа, в то время как клеточный состав крови меняется в соот-

ветствии с изменениями не только неспецифического, но и специфического иммунитета [4]. Исходя из этого, представлялось целесообразным рассчитать сумму С-РБр+С-РБф как величину, условно отражающую суммарную реакцию на антиген, проникающий и накапливающийся в организме. Их разница (С-РБр-С-РБф) могла позволить вычленить основные отличия в связях этих величин с другими показателями крови, тем самым подтвердить или отвергнуть сделанные предположения. Этим же задачам отвечали и расчеты С-РБр/С-РБф, С-РБф % и С-РБр %.

Суммируя результаты расчетов (табл. 1 и 2), отражающих взаимосвязь фактических и расчетных значений С-РБ, можно заметить, что достоверные связи динамики С-РБф с другими показателями крови, принятые как важное отражение выраженности воспалительного процесса в показателях формулы крови, полностью повторяются и для С-РБр и, в то же время, для отдельных показателей являются существенно более значимыми. Так, рост числа лейкоцитов сочетался с ростом С-РБф со значением $ККр +0,36$, а С-РБр $+0,37$ с падением числа эритроцитов $-0,51$ и $-0,69$, гемоглобина (HGB) $-0,54$ и $-0,68$, гематокритного числа (HCT) $-0,55$ и $-0,68$, лимфоцитов $-0,59$ и $-0,77$, увеличением СОЭ $+0,55$ и $+0,68$, соответственно (см. табл. 1, 2).

Их повторяют и соответствующие значения $ККр$ С-РБр+С-РБф. Таким образом, по нашему мнению, можно сделать предположение о более «широком охвате», то есть более полном отражении интенсивности ответа системы крови, как меры количественного накопления антигена таких расчетных показателей, как С-РБр и С-РБр+С-РБф в сравнении с одним С-РБф. Однако необходимо учитывать, что частично изменения в формуле крови связаны с неспецифическим ответом, то есть С-РБр «включает» и изменения,

Таблица 1

Коэффициенты корреляции между общими показателями крови, определявшимися и расчетными значениями С-РБ

Показатель	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	RDW-cv	RDW-sd	PLT	PDV	MPV	P-LCR
С-РБ факт.	0,361	-0,521	-0,535	-0,552	0,133	0,060	0,080	0,445	0,540	-0,05	0,175	0,215	0,209
С-РБ расч.	0,370	-0,690	-0,677	-0,683	0,039	-0,078	-0,236	0,620	0,542	-0,263	0,357	0,303	0,301
С-РБр-С-РБф	-0,082	0,058	0,063	0,019	0,190	0,141	-0,003	0,105	-0,326	-0,296	-0,098	-0,010	-0,024
С-РБр+С-РБф	0,437	-0,673	-0,692	-0,686	-0,084	-0,166	-0,250	0,577	0,516	-0,124	0,366	0,239	0,247
С-РБр %	-0,308	0,394	0,416	0,514	0,123	0,127	0,093	-0,457	-0,426	-0,058	-0,193	-0,089	-0,095
С-РБф %	0,308	-0,394	-0,416	-0,514	-0,123	-0,127	-0,093	0,457	0,426	0,058	0,193	0,089	0,095
С-РБр/С-РБф	-0,257	0,341	0,350	0,326	0,027	0,037	0,048	-0,445	-0,252	0,070	-0,137	-0,074	-0,077

Примечание. $p < 0,01$ при $ККр > 0,260$ выделены полужирным шрифтом

Таблица 2

Коэффициенты корреляции между лейкоцитарной формулой крови и расчетными значениями С-РБ

Показатель	Баз. %	Эоз. %	ПЯ %	СЯ %	Лимф. %	Мон. %	СОЭ	Баз. (абс.)	Эоз. (абс.)	ПЯ (абс.)	СЯ (абс.)	Лимф. (абс.)	Мон. (абс.)
С-РБ факт.	-0,155	-0,273	0,522	0,005	-0,590	-0,203	0,550	-0,091	-0,0856	0,369	0,279	-0,349	0,126
С-РБ расч.	-0,224	-0,407	0,456	0,207	-0,769	-0,318	0,681	-0,148	-0,135	0,303	0,382	-0,238	0,085
С-РБр- -С-РБф	0,072	0,018	-0,261	0,248	0,025	0,013	-0,120	0,046	0,025	-0,220	0,074	0,027	-0,006
С-РБр+ +С-РБф	-0,167	-0,358	0,557	0,127	-0,760	-0,260	0,662	-0,096	-0,101	0,377	0,401	-0,443	0,163
С-РБр %	0,123	0,202	-0,418	0,023	0,451	0,146	-0,411	0,064	0,033	-0,321	-0,221	0,277	-0,111
С-РБф %	-0,123	-0,202	0,418	-0,023	-0,451	-0,146	0,411	-0,064	-0,033	0,321	-0,221	-0,277	0,111
С-РБр/ С-РБф	0,058	0,050	-0,288	-0,038	0,385	0,106	-0,334	0,025	-0,070	-0,214	-0,229	0,232	-0,119

Примечание. $p < 0,01$ при $ККр > 0,260$ выделены полужирным шрифтом

Таблица 3

Коэффициенты корреляции между отдельными биохимическими показателями крови и расчетными значениями С-РБ

Показатель	n (число наблюдений)	С-РБ факт.	С-РБ расч.	С-РБр+ +С-РБф	С-РБр- -С-РБф	С-РБф %	С-РБр %	С-РБр/ С-РБф
АлАТ	97	-0,129	0,049	0,149	-0,104	0,117	-0,116	-0,143
АсАТ	97	-0,032	0,277*	0,395*	-0,208	0,287*	-0,287*	-0,271
Натрий	87	0,204	0,211	0,097	0,040	0,019	-0,019	-0,065
Калий	87	-0,108	-0,016	0,207	-0,271	0,200	-0,200	-0,116
Кальций общий	79	-0,287	-0,472*	-0,643*	0,070	-0,456*	0,456*	0,453*
Хлор	79	0,069	0,132	0,109	0,015	0,049	-0,049	-0,062
Креатинин	92	0,156	0,227	0,320*	-0,118	0,226	-0,226	-0,181
Мочевина	85	0,210	0,302*	0,329*	-0,085	0,241	-0,241	-0,232
Глюкоза	94	0,074	0,267	0,123	0,264	-0,072	0,072	0,006
Билирубин общий	95	-0,027	0,202	0,102	0,130	0,027	-0,027	-0,133
Билирубин прям.	83	0,206	0,195	0,157	0,184	0,051	-0,051	-0,190
Общий белок	81	-0,241	-0,548*	-0,656*	0,234	-0,508*	0,508*	0,456*
Альбумин	39	-0,360	-0,808*	-0,764*	0,185	-0,592*	0,592*	0,494*
Глобулины	39	0,209	-0,107	-0,264	0,460*	-0,387	0,387	0,286
Холестерин	34	-0,026	-0,335	-0,479*	-0,163	-0,260	0,260	0,171
Триглицериды	27	0,038	0,050	0,118	0,001	0,274	-0,274	-0,210
Щелочная фосфатаза	35	-0,388	0,057	0,073	-0,043	0,048	-0,048	0,020
ПИ	51	-0,080	-0,080	-0,076	0,047	-0,055	0,055	0,044
АЧТВ	39	0,482*	0,489*	0,547*	-0,163	0,432*	-0,432*	-0,393
ТВ	26	0,379	0,504*	0,426	-0,170	0,400	-0,400	-0,308
Фибриноген	40	0,335	0,262	0,485*	-0,631*	0,606*	-0,606*	-0,364
РФМК	39	0,724*	0,549*	0,721*	-0,499*	0,660*	-0,660*	-0,369

Примечание. Полужирным выделены значения при $p < 0,05$; * отмечены значения при $p < 0,01$

следующие «строго» в русле изменений С-РБф, поэтому показатель их суммы не является точным отражением суммарной величины антигенной нагрузки, а имеет, скорее, ориентировочное, но важное значение.

Вместе с тем, их различие (С-РБр – С-РБф) не имело аналогичного уровня связей с другими показателями крови, что свидетельствовало не о простом сложении «активностей», а их важных отличиях. Эти отличия хорошо просматриваются в связях С-РБф % и С-РБр % от общей суммы (С-РБр + С-РБф) с динамикой других определявшихся показателей.

При сравнении выявляется достоверная связь роста «удельного» значения С-РБр в общей сумме как величины, «противостоящей» основным признакам острой воспалительной (неспецифической) защиты (число лейкоцитов — ККр –0,31, П/Я нейтрофильных лейкоцитов — ККр –0,42, СОЭ — ККр –0,41) и совпадающей с ростом признаков активации специфической (лимфоцитами ККр +0,45) защиты.

Версию о подключении к элиминации токсинов других механизмов, помимо неспецифических факторов, «поддерживают» и значения ККр С-РБр – С-РБф, С-РБр % с динамикой отдельных биохимических показателей (табл. 3). Так, увеличение С-РБр – С-РБф и С-РБр % убедительно коррелировало с ростом таких показателей, как уровень глюкозы, общий кальций, общий белок, альбумин и глобулины, на фоне снижения количества фибриногена, РФМК и активности АсАТ (см. табл. 3). Эти высоко достоверные связи с изменениями биохимических показателей тем более значимы, поскольку их значения не использовали в расчетах СРБр, представленных выше.

Заключение

Таким образом, на основании представленных данных полагаем, что положительная разница между С-РБр и С-РБф свидетельствует об опережающем росте активности эффекторов специфической защиты, что связано со связыванием ими части антигенов, тем самым создавая предпосылки к снижению образования С-РБ, но при этом сохраняя или модифицируя показатели «реактивности» формулы крови [4]. И наоборот, отрицательные значения разницы

расчетного С-РБ и фактического свидетельствует о превалировании неспецифического и недостаточности специфического иммунитета. Таким образом, по нашему мнению, указанная разница отражает становление и эффективность специфического иммунитета.

В соответствии со сделанными расчетами по принятым средним показателям нормальной гемограммы [5] при С-РБф = 5, С-РБр + С-РБф равнялось 22,7 г/л, С-РБф % = 22 %, С-РБр = 78 %. Сопоставляя эти данные с данными добровольцев, не имевших клинических признаков патологии и у которых значение С-РБф не превышало 5 г/л ($n=14$), было установлено, что в трех случаях величина С-РБр + С-РБф превышала 40 мг/л, в то время как у всех добровольцев составляла в среднем 19,9 г/л при сигме 13,2. При этом доля С-РБф (%) у них снижалась до 3,2–4,8% с соответствующим ростом доли С-РБр. Если исключить данные этих добровольцев из общего ряда, то M (среднее) для С-РБр + С-РБф добровольцев уже составляло 13,8 мг/л при $G=4,5$, а С-РБф % — 17,2 %, С-РБр — 82,8 %. Исходя из выше изложенного, можно обоснованно полагать, что в этих выделенных трех случаях имелись признаки воспалительного процесса при нормальных значениях С-РБф, сопровождающиеся сравнительно высокой активностью специфического и низкой неспецифического иммунитета.

Используя полученные материалы, нами была составлена программа расчетов С-РБр и различий С-РБф и СРБр с использованием программы Excel по показателям формулы крови и значению С-РБф, которая, при наличии ПК, в режиме онлайн способна рассчитать соответствующие показатели (С-РБр, С-РБр + С-РБф, С-РБр – С-РБф, С-РБф % и С-РБр % от их суммы, С-РБр / С-РБф), что, по нашему мнению, позволяет ориентировочно определять общую антигенную нагрузку (С-РБр + С-РБф) и «доли» участия специфического и неспецифического иммунитета в элиминации патогенного фактора (С-РБф % и С-РБр %). При этом используя ранее предложенный алгоритм оценки особенностей иммунной реакции по показателям гемограммы [4, 6], можно выявлять ее характерные особенности у каждого больного по данным клинического анализа крови.

Литература

1. Балябина М. Д., Слепешева В. В., Козлов А. В. Методы определения С-реактивного белка // Лаб. диагностика. 2007. № 3 (15). С. 5.
2. Вельков В. В. С-реактивный белок — «золотой маркер», многозначительный и незаменимый в лабораторной диагностике острых воспалительных процессов и оценке рисков сосудистых патологий. (3-е изд.). М.: Lomonosoff Print, 2010.
3. Зайцев В. М., Лифляндский В. Г., Маринкин В. И. Прикладная медицинская статистика: Учеб. пособие. (2-е изд.). СПб.: Фолиант, 2006.

4. Соломенников А. В., Арсениев Н. А., Нестеров Н. Н., Тоскуева Е. П. Перспективы использования математических методов анализа показателей гемограмм в оценке функциональной активности отдельных звеньев иммунной системы // Лаб. диагностика. 2008. № 4 (20). С. 22–26.
5. Меньшиков В. В. Методики клинических лабораторных исследований (Т. 1). М.: Лабора, 2008.
6. Соломенников А. В., Арсениев Н. А., Нестеров Н. Н., Тоскуева Е. П. Дополнительные возможности использования экспертно-аналитической системы в определении состояния иммунитета по данным показателей гемограммы // Лаб. диагностика. 2012. № 2 (27). С. 29–33.