

Швидкість осідання еритроцитів та С-реактивний білок: ефективне тестування запалення

Jane M. Caldwell, Ph.D. and Aisha M. David, M.D.

Маркери запалення

Маркери запалення зазвичай виявляються при первинному лабораторному скринінгу пацієнтів з підозрою на гостре запалення, спричинене фоновим захворюванням або станом.¹ Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – це найпоширеніший тест, корисний в якості загального показника запалення.² Окрім як скринінговий тест, він регулярно проводиться при моніторингу пацієнтів щодо наявності аутоімунних та інфекційних захворювань.² Швидкість осідання еритроцитів у зразках пацієнтів допомагає визначити тяжкість запалення та ефективність лікування.³ Тестування ШОЕ зазвичай проводиться при підозрі на запальні стани, ШОЕ може бути підвищена при системних і ортопедичних інфекціях, бронхіоліті, гігантоклітинному артеріїті, захворюваннях нирок та коронарних артерій, аутоімунних захворюваннях, васкуліті та при деяких видах раку, тощо.³⁻⁵

С-реактивний білок (СРБ) – ще один поширений серологічний біомаркер системного запалення. Окрім запалення, цей білок задіяний у реакції імунної системи на бактеріальні та грибові інфекції, аутоімунні та серцево-судинні захворювання.⁶ Оскільки рівень СРБ значно більше зростає при бактеріальних інфекціях ніж при вірусних, це також допомагає клініцисту визначити доцільність призначення антибіотиків.⁷ ШОЕ та СРБ є найпоширенішими тестами для первинного скринінгу запальних станів.⁸

Клінічне використання ШОЕ та СРБ

Визначення ШОЕ та СРБ є неспецифічними скринінговими тестами і тому вони не мають ані чутливості, ані специфічності, і жоден з них не повинен використовуватися окремо для діагностики інфекційних або запальних захворювань⁹, а їх низькі або нормальні значення не повинні виключати діагноз, встановлений клінічно.¹⁰ Обидва тести корисні в якості допоміжних методів у діагностиці та моніторингу як гострих, так і хронічних запальних

станів, таких як травми, інфекції, інфаркти, новоутворення та системні аутоімунні захворювання, включаючи запальний артрит.¹⁰ Найбільшу користь, можливо, вони представляють при високій або низькій клінічній ймовірності захворювання. Низький рівень ШОЕ/СРБ у пацієнта з низькою клінічною ймовірністю захворювання може ще більше знизити ймовірність захворювання після тестування.¹⁰ Високий рівень ШОЕ або СРБ у пацієнта з високою ймовірністю захворювання може збільшити ймовірність захворювання після тестування та допомогти у встановленні остаточного діагнозу.¹⁰ Ретроспективне когортне дослідження показало розбіжність між значеннями ШОЕ та СРБ у 12,5% пацієнтів.¹¹ Ці розбіжності можуть бути пов'язані з тривалістю гострої фази, коли при запаленні СРБ підвищується раніше за ШОЕ, але також може спостерігатися у випадках підвищеної ШОЕ при нормальному СРБ, що часто зустрічається при злоякісних новоутвореннях та інших незапальних станах.¹² Використання обох тестів може надати необхідну діагностичну інформацію.

Приклади використання подвійного маркера

Рівень СРБ пропорційний інтенсивності запалення та чутливий до незначних змін при гострих реакціях.^{1,12-13} Тому СРБ часто є переважним біомаркером гострих запальних станів. Через короткий період напіввиведення та швидку кінетику, СРБ швидко падає після зникнення запалення, і тому він також корисний як міра відповіді на лікування.^{10,14} Після 40 років спостерігається вікове підвищення ШОЕ, особливо після 60 років.¹⁴ На СРБ також впливає вік, але в значно меншій мірі.¹⁴ Захворювання нирок та належність до жіночої статі також підвищують ШОЕ.¹² Висока ШОЕ/низький СРБ можуть допомогти виявити низькодиференційовану інфекцію кісток і є корисним показником для моніторингу деяких пацієнтів із системним червоним вовчаком.¹² Щодо серцево-судинної системи, у осіб з високою ШОЕ/низьким СРБ частіше діагностують ішемічний інсульт або

транзиторну ішемічну атаку, тоді як низька ШОЕ/високий СРБ частіше спостерігається при інфаркті міокарда та венозній тромбоемболії.¹¹

Численні дослідження показали позитивну кореляцію між підвищеними рівнями ШОЕ та СРБ порівняно з рентгенологічними та функціональними результатами у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА).¹⁵⁻¹⁶ Підвищена ШОЕ виявилася кращим предиктором результатів лікування пацієнтів на ранніх стадіях РА, тоді як СРБ може бути кращим за ШОЕ на пізніх стадіях захворювання.¹⁵ ШОЕ та СРБ мають схожу діагностичну точність при оцінці гострого ортопедичного запалення.¹⁷ Попри недостатню специфічність, вимірювання ШОЕ і СРБ продовжують бути важливим для діагностики та лікуванні РА.¹⁸

Підвищені ШОЕ і СРБ мають вищу чутливість та специфічність порівняно з ШОЕ або СРБ, визначеними поодиночі. У метааналізі чотирьох перипротезних інфекцій відносна чутливість комбінованих маркерів порівняно з ШОЕ, визначеною окремо, становила 0,95 (95% ДІ, 0,90-1,00; P = 0,063) та 0,94 (95% ДІ, 0,89-0,99; P = 0,027) для СРБ, визначеним окремо.⁴ Специфічність становила 1,21 (95% ДІ, 1,13-1,30; P < 0,001) для комбінації порівняно з ШОЕ, визначеною окремо, та 1,16 (95% ДІ, 1,09-1,25; P < 0,001) для СРБ, визначеним окремо.⁴ Аналізуючи два дослідження дитячих ортопедичних інфекцій виявилось, що комбінація аналізів ШОЕ + СРБ покращила відносну загальну діагностичну точність порівняно з ШОЕ, визначеною окремо, на 1,31 (95% ДІ, 1,19-1,45; P < 0,001).⁴ Одне дослідження гігантоклітинного артеріїту показало, що аналіз ШОЕ + СРБ підвищує загальну діагностичну точність порівняно з ШОЕ (P = 0,001) та СРБ (P = 0,004), визначеними окремо.¹⁹

Метод ШОЕ та час виконання аналізу маркерів.

Розроблений у 1921 році та рекомендований Міжнародною радою зі стандартизації в гематології (ICSH) тест ШОЕ Вестергрена – це широко використовуваний ручний метод, який вимірює швидкість осідання еритроцитів в пробірці протягом однієї години.^{2,20} У дорослих нормальний діапазон ШОЕ становить: < 15 мм/год у чоловіків віком до 50 років, < 20 мм/год у чоловіків старше 50 років, < 20 мм/год у жінок віком до 50 років та < 30 мм/год у жінок старше 50 років.²¹

Хоча цей метод використовується вже давно, він вважається трудомістким, його результати залежать від оператора, потребують тривалого загального часу виконання (ТАТ), стандартизації та контролю якості. Тестування ШОЕ стало набагато зручнішим з появою

автоматизованих систем з тестуванням безпосередньо на місці надання медичної допомоги (РОС) або біля пацієнта.³ У рефераті 2019 року для Американського журналу клінічної патології дослідники встановили, що час тестування ШОЕ знижується при використанні автоматизованого методу (3 хвилини для першого зразка, потім 15-20 секунд для кожного наступного зразка) порівняно з методом Вестергрена (1 година на зразок).²² Завдяки легкодоступним автоматизованим пристроям, у 2017 році ICSH опублікував рекомендації щодо нових автоматизованих методик визначення ШОЕ.²³ Метод Вестергрена залишався референс-методом для ШОЕ; всі нові технології мали бути оцінені відносно нього перед використанням у клінічній лабораторії.

СРБ був відкритий дещо пізніше, у 1930 році, і з того часу методи його визначення пройшли подібні етапи розвитку.²⁴ Спочатку це були аналізи високої складності, але в останній час з'явилися високочутливі аналізи та новітні пристрої для РОС. Аналогічно ШОЕ, слід зазначити, що аналізи РОС СРБ демонструють варіабельність значень при високих рівнях СРБ порівняно зі стандартними методами основної лабораторії медичного закладу.²⁵ Опубліковані дослідження показують, що високий рівень СРБ слід перевіряти за допомогою тестів основної лабораторії, які можуть бути проведені протягом однієї години, але часто проводяться пакетно та мають загальний час виконання 24 години або більше.²⁵

Економічна ефективність ШОЕ та СРБ

Витрати на модифікований метод Вестергрена для пацієнта/платника коливаються від 28,00 до 69,00 доларів США, а тести на СРБ коштують від 48,00 до 199,00 доларів США. Однак витрати для пацієнта/платника можуть суттєво відрізнятись залежно від лабораторії, надавача послуг, методу тестування та ціноутворення (готівковий та страховий). Вартість одного аналізу для лабораторій краще корелює з реімбурсацією за кодом СРТ. Коди СРТ та відповідні ставки реімбурсації становлять для СРТ 85651 (4,27 долара США), 85652 (2,70 долара США) для ШОЕ, 86140 (5,18 долара США) для стандартного скринінгового тесту СРБ та 86141 (12,95 долара США) для високочутливого тесту СРБ. Автоматизована система ШОЕ дає для лабораторії результат за ціною приблизно 2,00 долара США за тест. Автоматизоване визначення ШОЕ виявилось економічно ефективнішим у лікарняній лабораторії, де лікарі часто тестували ШОЕ в стаціонарних і амбулаторних умовах та відділеннях невідкладної

допомоги в рамках обстеження на інфекції та інші обстеження для виявлення аутоімунних захворювань, неврологічних розладів та офтальмологічних проблем.³ Вважається, що більшість комерційних аналізаторів ШОЕ є досить недорогими, і в деяких випадках аналізатор можна придбати за невеликі початкові кошти або взагалі безкоштовно, за умови підписаного зобов'язання щодо певних рівнів закупівель.³ Такі «пакетні закупівлі» зменшують різницю між операторами/лабораторіями та підвищують стандартизацію результатів. Оскільки кров та все, з чим вона контактує, є потенційно інфекційним, автоматизовані процедури зменшують ризик зараження, забезпечуючи меншу кількість перенесень зразків та використання герметичних одноразових витратних матеріалів. Аналіз ШОЕ за обсягом входить до списку «25 найпопулярніших тестів» за результатами опитувань лікарень, проведених у п'яти різних країнах.²⁶

У рецензованій літературі, опублікованих звітах та власних дослідженнях виробників було показано, що автоматизовані аналізатори ШОЕ покращують ефективність лабораторних досліджень, зокрема, робочий процес, простоту використання та зменшують час аналізу. Час навчання лаборантів скорочується порівняно зі складними ручними

процедурами. З автоматизованими аналізаторами ШОЕ використовуються зручні набори, готові стандарти, реагенти та витратні матеріали, що зменшує час практичного виконання. ALCOR Scientific провела порівняння часу виконання та ефективності робочого процесу між референс-методом Вестергрена та iSED/iSED ELITE. Порівняно з 81,9 хвилинами для ручного методу Вестергрена, iSED потребує 10,3 хвилини для аналізу 20 зразків. Практичний час, необхідний для маніпуляцій лаборанта, також скорочується до ≤ 1 хвилини проти 23,5 хвилин для методу Вестергрена. У рефераті 2019 року для Американського журналу клінічної патології дослідники виявили, що ТАТ зменшився при використанні ALCOR iSED (3 хвилини для першого зразка завдяки вбудованому перемішуванню, потім 15-20 секунд для кожного наступного зразка) порівняно з методом Вестергрена (1 година).²²

Незважаючи на тривалу історію використання та неспецифічність, очевидно, що хоча СРБ може бути використаний при гострому запаленні, ШОЕ не зникне з клінічної практики.^{8,26} У поєднанні з аналізом СРБ, анамнезом пацієнта та клінічними симптомами ШОЕ залишається корисним недорогим параметром для множинних діагнозів та надає інформацію, недоступну при тестуванні лише одного СРБ.

Освітню підтримку для цієї статті надала компанія ALCOR Scientific.

Література

1. Watson, J., Round, A. and Hamilton, W., 2012. Raised inflammatory markers. *Bmj*, 344.
2. Narang V, Grover S, Kang AK, et al. Comparative Analysis of Erythrocyte Sedimentation Rate Measured by Automated and Manual Methods in Anaemic Patients. *J Lab Physicians*. 2020 Dec;12(4):239-243.
3. Reed L. Value of automated ESR. *Medical Lab Management*; November-December 2013 – (2) 6:12; Accessed 31 July 2024; <https://www.medlabmag.com/article/1128>
4. Assani N, Blackhouse G, Campbell K, Hopkins RB, Levine M, Richter T, Budden A. Comparative Value of Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) and C-Reactive Protein (CRP) Testing in Combination Versus Individually for the Diagnosis of Undifferentiated Patients With Suspected Inflammatory Disease or Serious Infection: A Systematic Review and Economic Analysis [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015 Nov. PMID: 26677507.
5. Tishkowsky K, Gupta V. Erythrocyte Sedimentation Rate. [Updated 2023 Apr 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557485/>
6. Pohanka, M. Diagnoses Based on C-Reactive Protein Point-of-Care Tests. *Biosensors* 2022, 12, 344. <https://doi.org/10.3390/bios12050344>
7. Sydenham, R.V.; Hansen, M.P.; Justesen, U.S.; Pedersen, L.B.; Aabenhus, R.M.; Wehberg, S.; Jarbøl, D.E. Factors associated with C-reactive protein testing when prescribing antibiotics in general practice: A register-based study. *BMC Prim Care*. 2022, 23, 17.
8. Lapić I, Padoan A, Bozzato D, Plebani M, Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Acute Inflammation: Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies, *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 153, Issue 1, January 2020, Pages 14–29, <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz142>
9. Litao MK, Kamat D. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein: how best to use them in clinical practice. *Pediatr Ann*. 2014;43(10):417-420. doi:10.3928/00904481-20140924-10
10. Bray C, Bell LN, Liang H, et al. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *WMI*. 2016 Dec;115(6):317-21.
11. Feldman M, Aziz B, Kang GN, Opondo MA, Belz RK, Sellers C. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate discordance: frequency and causes in adults. *Transl Res*. 2013 Jan;161(1):37-43. doi: 10.1016/j.trsl.2012.07.006. Epub 2012 Aug 23. PMID: 22921838.
12. Harrison M. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. *Aust Prescr*. 2015 Jun;38(3):93-4. doi: 10.18773/austprescr.2015.034. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26648629; PMCID:PMC4653962.
13. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018 Apr 13;9:754. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754. PMID: 29706967; PMCID:PMC5908901.

14. Osei-Bimpong A, Meek JH, Lewis SM. ESR or CRP? A comparison of their clinical utility. *Hematology*. 2007 Aug;12(4):353-7. doi: 10.1080/10245330701340734. PMID: 17654065.
15. Emery P, Gabay C, Kraan M, Gomez-Reino J: Evidence-based review of biologic markers as indicators of disease progression and remission in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2007, 27:793-806.
16. Dixey J, Solymossy C, Young A: Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis (RA)? A report on the occurrence, progression, and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from the Early RA Study (ERAS). *J Rheumatol Suppl*. 2004, 69:48-54.
17. Lapić I, Miloš M, Tosato F, et al. Analytical validation of the iSED automated analyzer for erythrocyte sedimentation rate. *Int J Lab Hematol*. 2020 Apr;42(2):109-115.
18. Grzybowski A, Sak. A short history of the discovery of the erythrocyte sedimentation rate. *Int J Lab Hematol*. 2012 Aug;34(4):442-4.
19. Kermani TA, Schmidt J, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Matteson EL, et al. Utility of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the diagnosis of giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Jun;41(6):866-71.
20. Westergren A. Studies of the suspension stability of the blood in pulmonary tuberculosis. *Axta Med Scand*. 1921; 54:247-282. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.0954-6820.1921.tb15179.x>
21. *Rodak's Hematology Clinical Principles and Application 6th edition*.
22. Patel S, Jhala D. Advantages of the use of Alcor iSED automated sed rate analyzer vs manual sed rate in evaluation and/or monitoring the treatment in patients, CMCVAMC experience. *Am J Clin Pathol*. 2019; 152:S85-S91.
23. Kratz A, Plebani M, Peng M, Lee YK, McCafferty R, Machin SJ; International Council for Standardization in Haematology (ICSH). ICSH recommendations for modified and alternate methods measuring the erythrocyte sedimentation rate. *Int J Lab Hematol*. 2017 Oct;39(5):448-457. doi: 10.1111/ijlh.12693. Epub 2017 May 12. PMID: 28497537.
24. Nehring SM, Goyal A, Patel BC. C Reactive Protein. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/>
25. Eckschlager C, Schwenoha K, Roth C, Bogner B, Oostingh GJ. Comparative analysis of high CRP levels in human blood using point-of-care and laboratory-based methods. *Pract Lab Med*. 2019 Sep 19;17:e00137. doi: 10.1016/j.plabm.2019.e00137. PMID: 31649989; PMCID: PMC6804588.
26. Horton S, Fleming KA, Kuti M, et al. The top 25 laboratory tests by volume and revenue in five different countries. *Am J Clin Pathol*. 2019;151:446-451.