

УДК: 616.12-02:616.153.96](048.8)

C-реактивний протеїн та його роль у патогенезі уражень серця (Огляд літератури та власні дослідження)

Л.М. Стрільчук

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

C-реактивний протеїн (CRP) – критерій вираженості запалення та вагомий маркер кардіоваскулярного ризику.

Мета дослідження: оцінювання стану проблеми використання CRP за даними літератури та власними спостереженнями.

Матеріали та методи. Проведено огляд літератури у базі даних Pubmed та у вітчизняних джерелах. Проаналізовані результати обстеження 75 хворих з геморагічним васкулітом, розподілених на групи залежно від стану жовчного міхура (ЖМ). Дані опрацьовані з використанням програми Statistica 6.0.

Результати. CRP був кристалізований у 1947 р. Maclyn McCarty, який запропонував застосовувати цей аналіз для відстеження перебігу ревматизму. CRP – неспецифічний гострофазовий білок, який синтезується у печінці у відповідь на дію прозапальних цитокінів. Провідна функція CRP – елімінація патогенів та ендотоксинів. Рівні CRP можуть коливатися від <math><1,0\text{ мг/л}</math> до в тисячу разів вищих показників. CRP вивчається як маркер інфекції, запалення та пошкодження тканин при ішемічній хворобі серця, інсульті, когнітивних порушеннях, серцево-судинній смерті. Високий рівень CRP асоціюється з підвищенням кардіоваскулярної захворюваності та смертності.

В обстежених пацієнтів з геморагічним васкулітом середній рівень CRP становив $7,51 \pm 1,22$ мг/л, більш ніж удвічі перевищуючи норму, що може свідчити про високий кардіоваскулярний ризик. Значення рівня CRP було максимальним за умов холелітазу та в осіб із холецистектомією в анамнезі. Незалежно від стану ЖМ вміст CRP істотно корелював з розміром лівого передсердя та гострофазовими параметрами периферійної крові.

Заключення. За даними літератури, CRP розпізнає та елімінує патогени, ендотоксини, некротизовані клітини. У хворих на геморагічний васкуліт вміст CRP прямо корелював з параметрами запалення та розміром лівого передсердя; обернено – з вираженістю анемічного синдрому. Рівень CRP залежав від стану ЖМ – був максимальним за умов холелітазу та холецистектомії в анамнезі.

Ключові слова: C-реактивний протеїн, ураження серця, жовчний міхур.

На сьогодні у медицині впроваджуються нові більш точні лабораторні критерії оцінювання перебігу різних хвороб, однак не слід відкидати і давно відомі параметри, які визначаються чутливими методиками. Одним із таких показників є речовина, згодом ідентифікована як C-реактивний протеїн (CRP), що була відкрита американськими вченими William S. Tillet та Thomas Francis у пацієнтів з пневмококовою пневмонією. Ця сполука реагувала з C-полісахаридом клітинної стінки пневмокока, тому дослідники охарактеризували її як C-реактивну [33]. Останні роки суттєво збільшився інтерес науковців до визначення CRP, який визнано не тільки критерієм вираженості запалення, але й вагомим маркером кардіо-

васкулярного ризику. Однак на практиці клінічне значення рівня CRP часто зводиться лише до констатації факту наявності запалення, що значно зменшує цінність цього показника і зумовлює актуальність даного дослідження.

Мета дослідження: оцінювання сучасного стану проблеми оцінювання та використання рівня CRP за даними літератури та власними клінічними спостереженнями.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Огляд літератури проведено за допомогою бази даних Pubmed та вітчизняних джерел за ключовими словами «рівень CRP», «CRP+запалення», «CRP+кардіоваскулярний», де було знайдено близько 68 тис. джерел. Крім того, проаналізовані результати обстеження 75 пацієнтів з хворобою системного запального генезу (геморагічний васкуліт) віком $47,7 \pm 4,3$ року, в яких крім стандартних обстежень також оцінювали стан серця за ехокардіографією (ЕхоКГ) та жовчного міхура (ЖМ) сонографічно. Пацієнти були розподілені на співставні групи залежно від стану ЖМ:

- інтактний – 29 (38,7%);
- сладж та холестероз – 11 (14,7%);
- перегин тіла – 8 (10,1%);
- деформації шийки та холецистит – 14 (18,7%);
- холелітаз – 8 (10,1%);
- холецистектомія (ХЕ) в анамнезі – 5 (7,7%).

Дослідження відповідало стандартам Гельсінкської декларації (1964) та її перегляду Генеральною асамблеєю ВМА (Сеул, 2008), затверджено комітетом з питань етики ЛНМУ ім. Данила Галицького. Цифрові дані перевірені на нормальність розподілу, опрацьовані статистично з використанням програми Statistica 6.0 (Statsoft, США); кореляції оцінено за Спірменом та Пірсоном; за поріг істотності прийнято $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Науковці W.S. Tillet (1892–1974) та T. Francis (1900–1969) у 1930 р. помітили, що сироватка хворих з ранніми стадіями інфекції демонструвала інтенсивну преципітацію, а у міру видужання пацієнтів вираженість реакції падала та повністю зникала. Ці американські дослідники працювали у лабораторії Oswald T. Avery (1877–1955), який пізніше у співтворстві з Colin MacLeod (1909–1972) продовжив вивчення цієї речовини, зокрема, встановив її білкову природу. CRP був кристалізований у 1947 р. ще одним працівником тієї самої установи Maclyn McCarty, що невдовзі заснував власну лабораторію з вивчення стрептококових інфекцій та гострої ревматичної лихоманки. Саме M. McCarty зі співробітниками запропонували застосовувати якісний аналіз на CRP для відстеження перебігу ревматизму [19]. Першочергово CRP якісно визначали за допомогою реакції Quelling (від німецького слова «набухання», син. – реакції Neufeld), яка передбачала преципітацію C-полісахариду у сироватці та давала якісний (позитивний чи негативний) результат [22].

Сьогодні застосовуються більш точні кількісні високочутливі методи (вчСРП) на основі розсіювання світла агрегатами СРП-специфічних антитіл, які особливо важливі для визначення низьких рівнів протеїну [18].

СРП є неспецифічним гострофазовим білком родини пентраксинів, яка включає білки шаблонного розпізнавання – складову частину вродженого імунітету. СРП синтезується у печінці у відповідь на дію прозапальних цитокінів (інтерлейкіну (ІЛ)-6, -1, трансформуючого фактора росту β , фактора некрозу пухлин α) [15, 23] та бере участь у зв'язуванні комплементу та макрофагальному фагоцитозі [32]. Однею з провідних функцій СРП виступає елімінація чужорідних патогенів, у тому числі ендотоксинів [35]. СРП також допомагає в очищенні організму від некротизованих чи апоптотичних клітин [10].

Концентрація СРП зазвичай є пропорційною рівню інтенсивності запального процесу, тобто цей маркер є чутливим до найменших змін гострофазової відповіді [16, 23, 25]. Із завершенням запалення показник СРП швидко знижується у зв'язку з коротким періодом напіврозпаду (4–7 год). У людському організмі рівні СРП можуть коливатися у дуже великих межах – від <math><1,0\text{ мг/л}</math> до у тисячу разів вищих показників [32].

Протягом останніх двох декад СРП вивчається як неспецифічний системний маркер інфекції, запалення та пошкодження тканин, зокрема при ішемічній хворобі серця, ішемічному інсульті, когнітивних порушеннях, серцево-судинній смерті, смерті від різноманітних пухлин [11, 27]. Високочутливий СРП (вчСРП) вважається не тільки маркером запалення, а й предиктором серцево-судинних захворювань [14].

Підвищення рівня СРП може бути пов'язане з:

- похилим віком [34],
- ожирінням [17],
- курінням [28],
- відсутністю вживання алкоголю або, навпаки, зловживанням ним [8],
- з низькою фізичною активністю [7].

Певні особливості харчування, наприклад, вживання великої кількості харчових волокон [6] та поліненасичених жирних кислот, обернено асоціюються з кількістю вчСРП [4], тоді як насичених жирних кислот – позитивно [30].

Крос-секційне дослідження N. Aboutaleb та співавторів (2017) за участю 189 дорослих віком 18–60 років показало, що сироватковий рівень вчСРП істотно асоціювався з індексом маси тіла (ІМТ) та концентрацією лептину. Результати цього дослідження відповідають даним, що отримані Z. Sanir та співавторами (2013), які повідомили, що рівень вчСРП прямо корелює з масою тіла, ІМТ, об'ємами талії та стегон, вмістом жирової тканини та рівнем абдомінального жиру у жінок з ожирінням [24]. Точний механізм підвищення СРП за умов ожиріння на сьогодні не встановлений, однак було доведено потужний зв'язок між рівнем адипоцитокінів та іншими маркерами запалення у жінок з ІМТ >math>30\text{ кг/м}^2</math>. Також існує думка, що цитокіни жирової тканини в осіб з ожирінням відіграють роль у підвищенні секреції печінкою запальних білків [31].

Найбільше уваги сучасні дослідження приділяють ролі вчСРП у розвитку та прогресуванні кардіоваскулярних хвороб. На думку вчених, відбувся зсув парадигми ролі СРП, який тепер розглядається не як індикатор кардіоваскулярного ризику, а як безпосередній учасник патологічного процесу [11]. Рівень вчСРП є значущим фактором ризику атеросклерозу, і високі показники цього протеїну, навіть у межах нормальних значень (0,2–1,5 мг/дл) асоціюються з підвищенням кардіоваскулярної захворюваності та смертності в осіб без встановлених серцево-судинних захворювань [9, 21, 26, 29].

У дослідженні встановлено, що СРП прискорює клітинний цикл у кардіоміоцитах через редукцію експресії сигнального протеїну сурвівіну [12]. Незважаючи на численні дослідження, досі залишається дискусійним питання, який рівень СРП є критерієм високого кардіоваскулярного ризику. Так, вміст СРП >math>0,9\text{ мг/л}</math> вважається фактором ризику подагри [3], понад 1,5 мг/дл [9, 21, 26, 29] і понад 3 мг/л – фактором розвитку кардіоваскулярного ризику [1].

За нашими попередніми дослідженнями, СРП був пов'язаний не лише з параметрами синдрому запалення, але й адаптаційних процесів. Так, між СРП, індексом адаптації та АСЛО виявлено істотний тісний сукупний множинний кореляційний зв'язок. Прямий зв'язок між СРП та АСЛО свідчить про паралелізм цих показників при активному ревматичному запаленні незалежно від адаптаційних процесів, тоді як погіршення адаптації супроводжується зростанням СРП та АСЛО (обернені істотні кореляції їх з індексом адаптації) [2].

Визначення вмісту вчСРП у пацієнтів з геморагічним васкулітом засвідчило, що незважаючи на системний характер нозології, вчСРБ знаходився у межах норми (до 3 мг/л) у 35,9±7,7% пацієнтів. Середній рівень вчСРП серед пацієнтів з геморагічним васкулітом становив 7,51±1,22 мг/л, що більш ніж удвічі перевищує норму. Це може свідчити про високий кардіоваскулярний ризик [1, 14], який проте залежав від стану ЖМ. Значення рівня вчСРП було максимальним за умов холелітазу (10,55±4,17 мг/л) та в осіб з холецистектомією в анамнезі (14,15±0,15 мг/л, істотно більше, ніж у пацієнтів з інтактним міхуром 7,34±2,10 мг/л; $p<0,05$, зі сладжем 6,39±2,62 мг/л; $p<0,05$, з перегином тіла 3,70±0,37 мг/л; $p<0,05$, з деформаціями шийки та холециститом 6,81±2,90 мг/л; $p<0,05$). Отже, навіть за умов відсутності активного запалення у ЖМ його стан впливав на вміст вчСРП, що може відігравати патогенетичну роль у пошкодженні серця, що було підтверджено проведеним кореляційним аналізом.

Так, незалежно від стану ЖМ вміст вчСРП істотно корелював з розміром лівого передсердя ($r=0,55$; $p<0,05$) та гострофазовими параметрами периферійної крові (з паличкоядерними нейтрофілами $r=0,38$; $p<0,05$; зі швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ) $r=0,39$; $p<0,05$) та вираженістю анемічного синдрому ($r=-0,39$; $p<0,05$). Такі результати підтверджують безпосередню участь СРП у патологічному процесі [9], що може відбуватися через вже згадане прискорення клітинного циклу у кардіоміоцитах з редукцією експресії сурвівіну [12]. Наші результати вказують, що першим етапом ремоделювання серця за умов активації запального синдрому стає збільшення лівого передсердя, що вважається передумовою та критерієм діастолічної дисфункції.

Крім того, рівень вчСРП по-різному асоціювався з клініко-лабораторними показниками пацієнтів залежно від стану ЖМ. Зокрема, за умов інтактного ЖМ вчСРП прямо корелював з індексом маси тіла (ІМТ, $r=0,64$; $p<0,05$), що підтверджує дані N. Aboutaleb та співавторів (2017) [5] та Z. Sanir та співавторів [24] про вагому роль цього протеїну у підтриманні постійного запального синдрому у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням.

Також у цій групі вчСРП прямо асоціювався з іншим показником запалення – ШОЕ ($r=0,53$; $p<0,05$), причому аналогічна кореляція спостерігалась також за умов сладжу ($r=0,90$; $p<0,05$) та деформацій тіла міхура (СРП якісний-ШОЕ: $r=0,91$; $p<0,05$). Крім того, за умов сладжу рівень вчСРП у крові виявився пов'язаним ще з одним структурним параметром серця – з товщиною міжшлуночкової перегородки ($r=0,94$; $p<0,05$), що вказує на безпосередній

розвиток гіпертрофії серця (найбільш ймовірно – ексцентричного типу) за умов активації системного запального синдрому. За умов деформацій шийки ЖМ та сонографічних ознак холециститу рівень вчСРП також істотно корелював з рівнем аспаратамінотрансферази ($r=0,92$; $p<0,05$), яка вважається більш кардіоспецифічною, ніж аланінамінотрансфераза. Однак такий кореляційний зв'язок свідчить про ще один орган-мішень – печінку, яка, власне, і є продуцентом самого вчСРП.

Наші дані підтверджують думку Е. Ю та співавторів (2018), які вважають жирову хворобу печінки однією з патогенетичних ланок розвитку атеросклеротичного ураження серця [20]. Цікаво, що за умов деформацій шийки ЖМ вчСРП був вищим у чоловіків (вчСРП-стать: $r=-0,73$; $p<0,05$). За умов інших станів безпосередніх кореляцій з віком виявлено не було. У пацієнтів з холелітазом вміст вчСРП мав тенденцію до асоціації з паличкоядерними нейтрофіліями гранулоцитами периферійної крові ($r=0,95$; $p=0,07$), які свідчать про вираженість бактерійного запалення.

С-реактивный протеин и его роль в патогенезе поражений сердца (Обзор литературы и собственные исследования)

Л.Н. Стрильчук

С-реактивный протеин (СРП) – критерий выраженности воспаления и весомый маркер сердечно-сосудистого риска.

Цель исследования: оценка состояния проблемы использования СРП по данным литературы и собственным наблюдениям.

Материалы и методы. Проведено обзор литературы при помощи базы данных Pubmed и отечественных источников. Проанализированы результаты обследования 75 больных с геморрагическим васкулитом, рандомизированных на группы в зависимости от состояния желчного пузыря (ЖП). Данные обработаны с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты. СРП был кристаллизован в 1947 г. Маклин МакКарти, предложившим применять этот анализ для контроля течения ревматизма. СРП – неспецифический острофазовый белок, который синтезируется в печени в ответ на действие провоспалительных цитокинов. Главная функция СРП – элиминация патогенов и эндотоксинов. Уровни СРП могут колебаться от $<1,0$ мг/л до в тысячу раз более высоких значений. СРП изучается как маркер инфекции, воспаления и повреждения тканей при ишемической болезни сердца, инсульте, когнитивных нарушениях, сердечно-сосудистой смерти. Высокий уровень СРП ассоциируется с повышением кардиоваскулярной заболеваемости и смертности.

У обследованных пациентов с геморрагическим васкулитом средний уровень СРП составил $7,51 \pm 1,22$ мг/л, что более чем вдвое превышает норму и может свидетельствовать о высоком кардиоваскулярном риске. Значение уровня СРП было максимальным при холелитиазе и у лиц с холецистэктомией в анамнезе. Независимо от состояния ЖП концентрация СРП достоверно коррелировала с размером левого предсердия и острофазовыми параметрами периферической крови.

Заключение. По данным литературы, СРП распознает и элиминирует патогены, эндотоксины, некротизированные клетки. У больных геморрагическим васкулитом содержание СРП прямо коррелировало с параметрами воспаления и размером левого предсердия; обратно – с выраженностью анемического синдрома. Уровень СРП зависел от состояния ЖП – был максимальным при холелитиазе и холецистэктомии в анамнезе.

Ключевые слова: С-реактивный протеин, поражения сердца, желчный пузырь.

ВИСНОВКИ

За даними літератури, СРП розпізнає та елімінує чужорідні патогени, ендотоксини, некротизовані чи апоптотичні клітини, його рівень є зіставним із вмістом прозапальних медіаторів. У хворих на геморагічний васкуліт вміст вчСРП прямо корелював з іншими параметрами запалення та розміром лівого передсердя, а обернено – з вираженістю анемічного синдрому. Рівень вчСРП залежав від стану ЖМ – був максимальним за умов холелітазу та холецистектомії в анамнезі. За умов складжу активація синдрому запалення з гіперпродукцією вчСРП асоціюється з гіпертрофією міжшлуночнової перетинки зі зміною геометрії серця. Виявлення високого рівня СРП може свідчити про високий кардіоваскулярний ризик, тому такі хворі потребують подальшого моніторингу стану серцево-судинної системи.

Перспективним вважається порівняльне оцінювання рівнів СРП, визначених різними методами, та структурно-функціональних особливостей серця за умов нормального та підвищеного рівнів СРП незалежно від патології.

Конфлікту інтересів та заповнень ідей немає.

C-reactive protein and its role in pathogenesis of heart disorders (Literature review and own data)

L.M. Strilchuk

C-reactive protein is a criterion of inflammation and a significant marker of cardiovascular risk.

The objective: to estimate condition of problem of CRP usage according to the literature and own data.

Materials and methods. We held a literature review in Pubmed database and domestic sources. We also analyzed data of 75 patients with hemorrhagic vasculitis, divided into groups according to gallbladder (GB) condition. Data was processed using Statistica 6.0 software.

Results. CRP was crystallized in 1947 by Maclyn McCarty, who proposed to use it for control of rheumatism course. CRP is a nonspecific acute phase protein, which is synthesized in liver during inflammation. Main function of CRP is to eliminate pathogens and endotoxins. CRP level can vary between $<1,0$ mg/L and 1000 times bigger values. CRP is studied as a marker of infection, inflammation and tissue damage in ischemic heart disease, stroke, cognitive disorders, cardiovascular death. High level of CRP is associated with increase of cardiovascular morbidity and mortality.

In our patients with hemorrhagic vasculitis mean level CRP was $7,51 \pm 1,22$ mg/L, which is almost twice bigger than the normal values. This can suggest a high cardiovascular risk. CRP level was maximal in cholelithiasis and cholecystectomy groups. Independently of GB condition CRP correlated with left atrium size and acute phase parameters of blood.

Conclusions. According to the literature, CRP eliminates pathogens, endotoxins, necrotized cells. In patients with hemorrhagic vasculitis CRP directly correlated with inflammation parameters and left atrium size, indirectly – with anemic syndrome. CRP level was dependent of GB condition, being the highest in groups with cholelithiasis and prior cholecystectomy.

Key words: C-reactive protein, heart disorders, gallbladder.

Сведения об авторе

Стрильчук Лариса Николаевна – Кафедра семейной медицины и лабораторной диагностики Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79000, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: larysa.strilchuk@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. С-реактивный белок как показатель системных и легочных воспалительных процессов у больных на хроничне обструктивне захворювання легень / Фещенко Ю.І., Панасюкова О.Р., Режалова О.М. та ін. // Астма і алергія. – 2011. – №1. – С. 23-26.
2. Радченко Л.М. Кореляційні зв'язки між С-реактивним протеїном та антистрептолізином-О / Л.М. Радченко // Матер. 70 міжнарод. науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» Донецьк, 2008. – С.117.
3. Analysis of serum ferritin and high sensitive C reactive protein in patients with gout. [Article in Chinese] / J. Wei, H. Zhang, Y. Wang [et al.] // Wei Sheng Yan Jiu. 2017 Mar;46(2):232-236.
4. Association between diet, lifestyle, metabolic cardiovascular risk factors, and plasma C-reactive protein levels / G.N. Fredrikson, B. Hedblad, J.A. Nilsson [et al.] // Metabolism. 2004;53:1436–1442.
5. Association between the circulating leptin levels and the biomarkers of oxidative stress and inflammation among Iranian overweight and obese adults / N. Aboutaleb, M. Zarrati, E. Cheshmazar [et al.] // Med J Islam Repub Iran. 2017; 31: 81. doi: 10.14196/mjiri.31.81
6. Associations of dietary fiber intake with long-term predicted cardiovascular disease risk and C-reactive protein levels (from the National Health and Nutrition Examination Survey Data [2005–2010]) / H. Ning, L. Van Horn, C.M. Shay [et al.] // Am J Cardiol. 2014;113:287–291.
7. Associations of physical activity with inflammatory factors, adipocytokines, and metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese people / Z. Yu, X. Ye, J. Wang J [et al.] // Circulation. 2009;119:2969–2977
8. C-reactive protein and alcohol consumption: Is there a U-shaped association? Results from a population-based study in Russia. The Arkhangelsk study / M. Averina, O. Nilssen, V.L. Arkhipovsky [et al.] // Atherosclerosis. 2006;188:309–315.
9. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) Augsburg cohort study, 1984 to 1992 / W. Koenig, M. Sund, M. Fröhlich [et al.] // Circulation. 1999;99(2):237–242.
10. C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity / D. Gershov, S. Kim, N. Brot [et al.] // J Exp Med. 2000;192(9):1353-1364.
11. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis / Emerging Risk Factors Collaboration, S. Kaptoge, E. Di Angelantonio [et al.] // The Lancet. 2010;375(9709):132–140. doi: 10.1016/s0140-6736(09)61717-7.
12. C-reactive protein inhibits survivin expression via Akt/mTOR pathway downregulation by PTEN expression in cardiac myocytes / B.S. Lee, S.H. Kim, J. Oh [et al.] // PLoS One. 2014 May 27;9(5):e98113. doi: 10.1371/journal.pone.0098113. eCollection 2014.
13. C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease/ R.J. Bisioendial, S.M. Boekholdt, M. Vergeer [et al.] // Eur Heart J. 2010 Sep;31(17):2087-91. doi: 10.1093/eurheartj/ehq238. Epub 2010 Aug 3.
14. de Ferranti S.D. C-reactive protein: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk / S.D. de Ferranti, N. Rifai // Cardiovasc Pathol. 2007;16:14–21.
15. Discordance between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements: clinical significance / K.H. Costenbader, L.B. Chibnik, P.H. Schur // Clin Exp Rheumatol. 2007;25(5):746-749.
16. Dowton S.B. Acute phase reactants in inflammation and infection / S.B. Dowton, H.R. Colten // Semin Hematol. 1988;25(2):84-90.
17. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults / M. Visser, L.M. Bouter, G.M. McQuillan [et al.] // JAMA. 1999;282:2131–2135.
18. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine / C. Bray, L.N. Bell, H. Liang [et al.] // WMJ. 2016 Dec;115(6):317-21.
19. http://centennial.rucare.org/index.php?page=C-Reactive_Protein
20. Inflammatory Biomarkers and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease / E. Yu, H.Y. Hsu, C.Y. Huang [et al.] // Open Med (Wars). 2018 May 24;13:208-213. doi: 10.1515/med-2018-0032. eCollection 2018.
21. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study / A.D. Pradhan, J.E. Manson, J.E. Rossouw [et al.] // The Journal of the American Medical Association. 2002;288(8):980–987. doi: 10.1001/jama.288.8.980.
22. Litaio M.K. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein: how best to use them in clinical practice / M.K. Litaio, D. Kamat // Pediatr Ann. 2014;43(10):417-420.
23. Markanday A. Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians / A. Markanday // Open Forum Infect Dis. 2015;2(3):ofv098.
24. Obesity indices and metabolic markers are related to hs-CRP and adiponectin levels in overweight and obese females / Z. Sanip, F.D. Ariffin, B.A.M. Al-Tahami [et al.] // Obes Res Clin Pract. 2013;7(4):e315–e20.
25. Pepys M.B. C-reactive protein: a critical update / M.B. Pepys, G.M. Hirschfield // J Clin Invest. 2003;111(12):1805-1812.
26. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death / C.M. Albert, J. Ma, N. Rifai [et al.] // Circulation. 2002;105(22):2595–2599. doi: 10.1161/01.CIR.0000117493.03108.1C.
27. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis / H.-K. Kuo, C.-J. Yen, C.-H. Chang [et al.] // The Lancet Neurology. 2005;4(6):371–380. doi: 10.1016/s1474-4422(05)70099-5.
28. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States / L.A. Bazzano, J. He, P. Muntner [et al.] // Ann Intern Med. 2003;138:891–897.
29. Ridker P. M. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus / P.M. Ridker // Journal of the American College of Cardiology. 2007;49(21):2129–2138. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.052.
30. Saturated fatty acids intake in relation to C-reactive protein, adiponectin, and leptin: a population-based study / S. Santos, A. Oliveira, S. Casal [et al.] // Nutrition. 2013;29:892–897.
31. Systemic low-grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNF α , leptin and IL-6 levels in obese women / M. Maachi, L. Pieroni, E. Bruckert [et al.] // Int J Obes (Lond) 2004;28(8):993–7.
32. The pentraxins PTX3 and SAP in innate immunity, regulation of inflammation and tissue remodelling / B. Bottazzi, A. Inforzato, M. Messa [et al.] // Journal of Hepatology. 2016;64(6):1416–1427. doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.029
33. Tillett W.S. Serological Reactions in Pneumonia with a Non-Protein Somatic Fraction of Pneumococcus / W.S. Tillett, T.Jr. Francis // J Exp Med. 1930;52(4):561-571.
34. The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration / M.H. Wener, P.R. Daum, G.M. McQuillan // J Rheumatol. 2000;27:2351–2359.
35. Xia D. Transgenic mice expressing rabbit C-reactive protein are resistant to endotoxemia / D. Xia, D. Samols // Proc Natl Acad Sci USA. 1997;94(6):2575-2580.

Статья поступила в редакцию 12.03.2019