

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК – в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий

В.В.Вельков,

ЗАО «ДИАКОН»:

Россия, 142290, г. Пушкино, Московская область, Науки, 5,

Обзор отечественной и иностранной литературы, посвященный анализу последних достижений в области применения С-реактивного белка (СРБ) для диагностики широкого спектра воспалительных процессов, мониторинга эффективности терапии различных заболеваний и оценки рисков сосудистых патологий. Особое внимание уделено механизмам участия СРБ в инициации и развитии атеросклероза и применению метода высокочувствительного измерения базовых концентраций hsСРБ для оценки рисков сердечно-сосудистых заболеваний. Подчеркивается, что для корректной оценки сердечно-сосудистых рисков необходимо сочетание высокочувствительного измерения hsСРБ с измерениями традиционных показателей атеросклероза: общего холестерина, холестерина, связанных с липидами высокой и низкой плотности, аполипопротеинов В и А I и триглицеридов.

Большое внимание уделено применению высокочувствительного измерения hsСРБ для оценки рисков возникновения сердечно-сосудистых осложнений диабета и почечных патологий, а также рисков неблагоприятного течения беременности.

Ключевые слова: С-реактивный белок (СРБ), острая фаза воспаления, вялотекущее воспаление в стенках сосудов, высокочувствительное измерение СРБ, риски сосудистых патологий, атеросклероз, ИМ, ишемический инсульт, метаболический синдром, сахарный диабет, преждевременные роды.

Структура и функции СРБ

СРБ – центральный компонент острой фазы

Что вызывает синтез белков острой фазы

Роль белков острой фазы: ограничить очаг повреждения, удалить повреждающий фактор, восстановить нарушенную структуру

О чем свидетельствует высокий уровень СРБ

Уровни СРБ при различных воспалительных процессах.

СРБ при мониторинге хронических заболеваний

hsСРБ – высокочувствительный метод измерения базовых уровней СРБ

Перспективные исследования и предикторы

О чем говорят изменения базовых концентраций СРБ?

Клиническое значение hsСРБ

hsСРБ - казуативный агент сосудистых патологий

Повышенный hsСРБ - фактор риска сосудистых осложнений при широком спектре заболеваний

Что повышает и что понижает базовые уровни СРБ.

Для чего следует определять концентрации СРБ?

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ СРБ

СРБ принадлежит к эволюционно древнему, жизненно важному семейству белков, названному пентраксинами. СРБ состоит из 5 одинаковых субъединиц, нековалентно связанных между собой, отсюда и название – пентраксины. Молекулярная масса каждой субъединицы 21–23 кДа, что дает в целом молекулярную массу слегка большую, чем 100 000 [2, 3]. Каждый из представителей семейства пентраксинов имеет специфический участок, в котором находится центр связывания с ионами кальция. В присутствии кальция СРБ связывается с лигандами (в частности, с фосфохолином – гидрофобным компонентом клеточных мембран). Другой участок в молекуле СРБ отвечает за связывание рецепторов и C1q комплемента. Таким образом, одним своим участком СРБ "опознает врагов" – широкий спектр чужеродных агентов, а другим – привлекает к ним средства для их уничтожения. В целом, СРБ имеет много свойств, характерных для иммуноглобулинов: он связывается с бактериальными полисахаридами и гликолипидами, с поврежденными мембранами, с частицами некротизированной ткани, с экспонированными ядерными антигенами. А это, в свою очередь, приводит к связыванию с C1q и к активации классического каскада комплемента, что, в результате, вызывает фиксацию расщепленных продуктов фаголитического комплемента. СРБ также связывается с Fc рецепторами и повышает фагоцитоз определенных антигенов и микроорганизмов (см. рис. 1) [4–8].

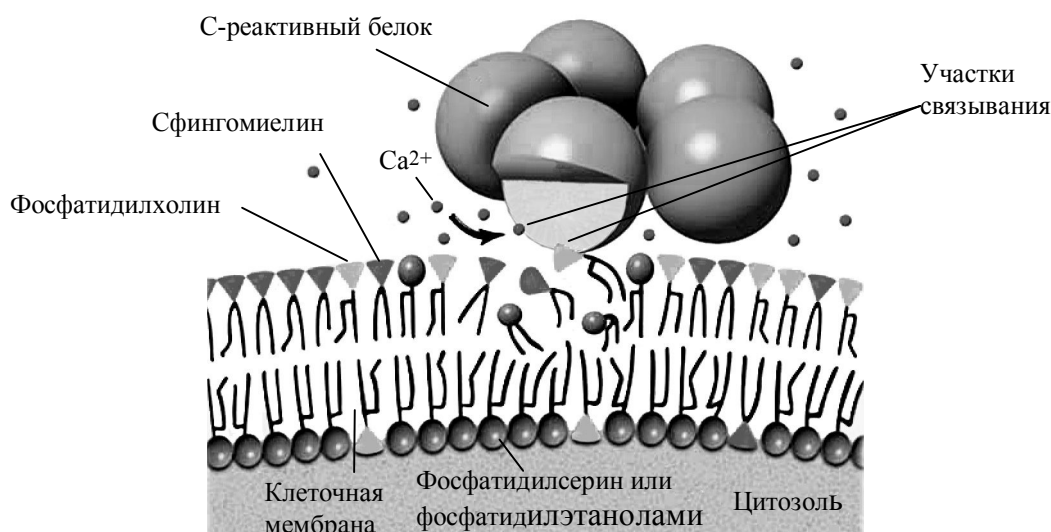


Рис. 1. Схема связывания СРБ с компонентами клеточной стенки бактерий

СРБ, выделенный из сыворотки с помощью аффинной хроматографии называется нативным СРБ. Биохимические и физиологические характеристики СРБ изучались именно на нативном СРБ. Структурный анализ и применение моноклональных антител подтвердили, что СРБ – это действительно "двуликий Янус": все пять участков связывания с фосфохолином расположены на одной поверхности пентамера (В face). На другой стороне пентамера (А face) расположены сайты связывания с лигандами C1q комплемента [9,11]. В 1983 г. было сообщено об обнаружении новой формы СРБ. По сравнению с нативным этот вариант СРБ имел при электрофорезе большую подвижность и пониженную растворимость; оказалось, что "новая" форма СРБ ускоряла агрегацию тромбоцитов и секрецию серотонина, модулировала метаболизм арахидоновой кислоты, стимулировала высвобождение интерлейкина и др. Этот "новый" СРБ, названный "нео-СРБ", имеет антигенные детерминанты, отличные от тех, которые имеет нативный СРБ, и состоит из свободных мономеров СРБ, а не из пентамеров. Другое название этой формы СРБ – мСРБ (мономерный). С помощью моноклональных антител антигены мСРБ были обнаружены на поверхности человеческих периферийных лимфоцитов крови, на

поверхности киллерных клеток, на В клетках и др. [12–14]. Как известно, концентрации СРБ резко возрастают при воспалительном ответе, вызывая коронарные заболевания за счет прямой активации эндотелиальных клеток. Показано, что для этого процесса необходим переход нативного пентамерного СРБ в мСРБ. В культуре эндотелиальных клеток артерий человека именно мСРБ вызывает быстрое повышение концентраций компонентов воспалительного ответа, таких как моноцитный хемоаттрактантный белок-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), интерлейкин-8 и др. Нативный СРБ такого эффекта не давал. Считается, что для индукции противовоспалительного процесса необходим переход пентамерной формы СРБ в мономерную (см. рис. 2) [15,16].

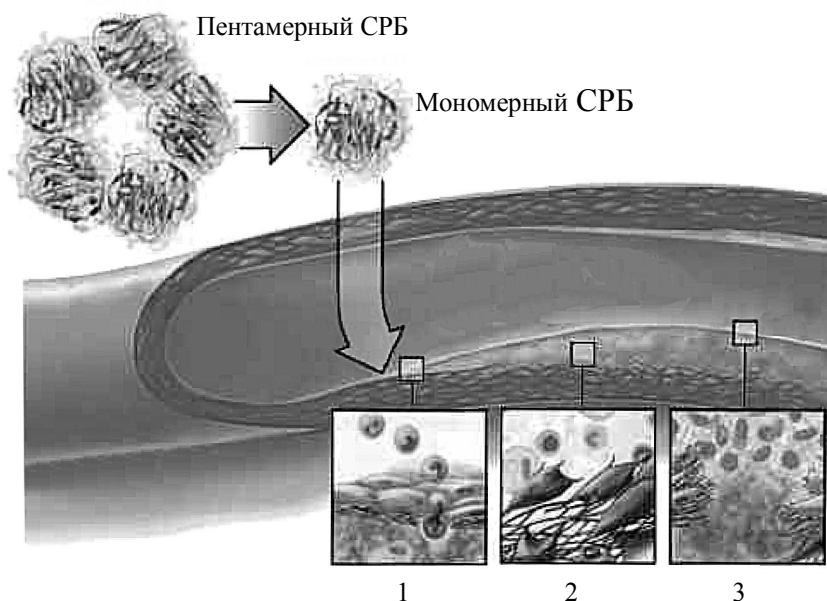


Рис. 2. Переход СРБ из пентамерной формы в мономерную приводит к адгезии нейтрофилов (1), к активации эндотелия и продукции цитокинов (2), к развитию атеросклероза (3)

Итак, СРБ – это многофункциональный белок острой фазы, играющий важную роль при воспалениях, при защите от чужеродных агентов, при некрозах и, что существенно, в аутоиммунных процессах.

СРБ – ЦЕНТРАЛЬНЫЙ КОМПОНЕНТ ОСТРОЙ ФАЗЫ

У человека острая фаза (ОФ) воспалительного процесса характеризуется в основном: 1) повышением температуры, 2) изменением проницаемости сосудов, 3) изменением биосинтетического и метаболического профиля многих органов. В развитии ОФ участвуют системы всего организма: иммунная, центральная нервная, эндокринная, сердечно-сосудистая. Один из центральных участников ОФ – это СРБ, при воспалении концентрация СРБ в плазме крови увеличивается в 10–100 раз, и есть прямая связь между изменением уровня СРБ и тяжестью и динамикой клинических проявлений воспаления. Выше уровень СРБ – выше тяжесть воспалительного процесса, и наоборот. Поэтому СРБ является наиболее чувствительным клинико-лабораторным индикатором воспаления и некроза. Именно поэтому измерение концентрации СРБ широко применяется для мониторинга и контроля эффективности терапии бактериальных и вирусных инфекций, хронических воспалительных заболеваний, ожогов, онкологических заболеваний, осложнений в хирургии и гинекологии и др. Разные причины воспалительных процессов по-разному повышают уровни СРБ [2, 3, 17–26].

ЧТО ВЫЗЫВАЕТ СИНТЕЗ БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ

В ОФ входят около 30 белков плазмы крови. Эти белки синтезируются в печени, их концентрации зависят от стадии заболевания и/или от масштабов повреждений (отсюда ценность тестов на белки ОФ для диагностики воспалительного ответа). Синтез белков ОФ индуцируется и регулируется целым рядом медиаторов, среди которых цитокины, анафилинотоксины и глюкокортикоиды. Некоторые из них образуются непосредственно в очаге воспаления активированными макрофагами, лимфоцитами и другими клетками. Эти медиаторы могут оказывать как местное, так и общее воздействие. Наиболее важные медиаторы, регулирующие синтез белков ОФ в печени, разделяют на 4 группы: 1) ИЛ-6 и сходные с ним по действию цитокины (ИЛ-11, онкостатин М и др.); 2) ИЛ-1 и факторы, сходные с ним по действию (ИЛ-1а, ИЛ-1Р, факторы некроза опухолей ФНО-ОС и ФНО-Р; 3) глюкокортикоиды; 4) факторы роста, такие как инсулин, факторы роста гепатоцитов, фибробластов, тромбоцитов [2, 3, 17,18].

Регуляция синтеза белков ОФ – многофакторный процесс, индивидуальный для каждого из белков ОФ. При этом каждый из цитокинов выполняет свою уникальную, независимую функцию. В общих чертах, цитокины это первичные активаторы определенных генов, работа которых включается при воспалении, а глюкокортикоиды и факторы роста являются модуляторами действия цитокинов. Как показано, промотор гена СРБ содержит регуляторные элементы, взаимодействующие с ИЛ-1 и ИЛ-6 [26, 27].

Особенность большинства белков ОФ – их неспецифичность (по отношению к первопричине воспаления) и высокая корреляция их концентраций в крови с тяжестью заболевания и его стадией. Это делает белки ОФ более точными и надежными маркерами воспаления в отличие, например, от таких, как скорость оседания эритроцитов (СОЭ), подсчет количества лейкоцитов и сдвиг лейкоцитарной формулы. Именно поэтому ценность тестов на белки ОФ для мониторинга течения заболеваний и контроля эффективности лечения трудно переоценить [20]. В то же время дифференциальная диагностическая значимость этих тестов в силу их неспецифичности ограничена [24].

РОЛЬ БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ: ОГРАНИЧИТЬ ОЧАГ ПОВРЕЖДЕНИЯ, УДАЛИТЬ ПОВРЕЖДАЮЩИЙ ФАКТОР, ВОССТАНОВИТЬ НАРУШЕННУЮ СТРУКТУРУ

То, что главная роль белков ОФ – восстановление нормы, видно уже из того, какие именно специфические активности эти белки имеют и в какой момент ОФ эти активности повышаются – в начале, середине или в конце. Классифицируют белки ОФ согласно степени увеличения их концентрации при физической травме (см. рис. 3) [2, 3, 17, 18, 22].

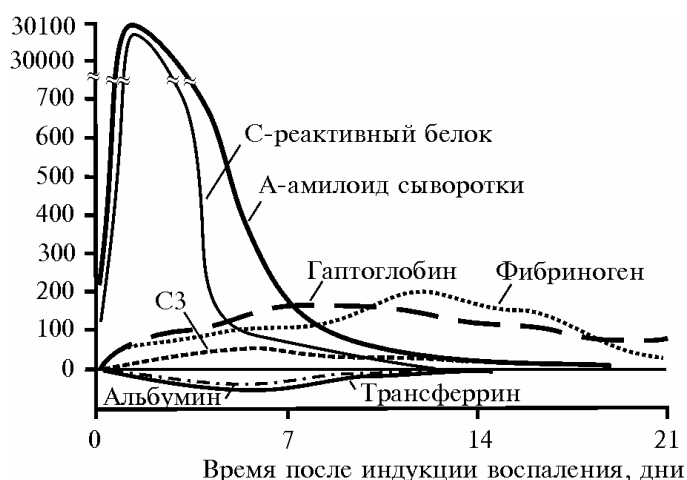


Рис. 3. Изменения концентраций реактантов ОФ при умеренном воспалении

"Главные" белки ОФ у человека – это СРБ и амилоидный А белок сыворотки крови. Их концентрации в сыворотке здорового человека (в г/л) меньше 0,005, но при повреждениях они *возрастают очень быстро* (в первые 6–8 ч) и весьма значительно (в 20–100 раз, а иногда и в 1000 раз).

Вторая группа – белки, концентрация которых *увеличивается существенно* (в 2–5 раз). Это орозомукоид (кислый α_1 -гликопротеид), в норме 0,4–1,3; α_1 -антитрипсин (α_1 -ингибитор протеиназ), в норме 1,4–3,2; гаптоглобин 0,5–3,2; фибриноген, в норме 1,8–3,5 (плазма). Тесты на эти белки имеют большую информативность при многих заболеваниях.

Третья группа – белки, концентрации которых в течение 48 ч *возрастают незначительно* (на 20–60%). Это церулоплазмин, в норме 0,2–0,5; С3-комplement, в норме 0,5–0,9; С4-комplement, в норме 0,1–0,4. В ряде случаев при ОФ уровни этих белков могут не превышать пределов диапазона вариаций, характерных для их нормальных концентраций в плазме крови здорового человека.

Четвертая группа – «нейтральные» реактанты ОФ, *концентрации* которых остаются в пределах нормы. Однако и они принимают участие в реакциях ОФ воспаления. Это α_2 -макроглобулин, гемопексин, амилоидный Р белок сыворотки крови, иммуноглобулины.

Пятая группа – "негативные" реактанты ОФ. Их *уровень может снижаться* на 30-60%. Наиболее диагностически значимые из них – альбумин, трансферрин, преальбумин. Уменьшение концентрации отдельных белков в ОФ может быть вызвано как снижением их синтеза, так и увеличением их потребления, либо изменением их распределения в организме.

И хотя у перечисленных белков различная биологическая функция, они выполняют одну жизненно важную задачу. Или в месте повреждения, или на уровне целого организма – все они участвуют в реакциях, направленных на уничтожение повреждающего фактора, на локализацию очага повреждения и на восстановление нарушенной структуры и функции.

СРБ связывает широкий спектр лигандов – компонентов микроорганизмов, токсинов, частиц поврежденных тканей и препятствует тем самым их распространению. Продукты такого взаимодействия активируют комплемент по классическому пути, стимулируя процессы фагоцитоза и удаляя вредные продукты. СРБ может также взаимодействовать и с Т-лимфоцитами, фагоцитами и тромбоцитами, регулируя их функции в условиях воспаления.

Орозомукоид имеет антигепариновую активность, при повышении его концентрации в сыворотке ингибируется агрегация тромбоцитов.

Фибриноген – не только важнейший из белков свертывания крови, но также источник образования фибринопептидов, обладающих противовоспалительной активностью.

Церулоплазмин – поливалентный окислитель (оксидаза), он инактивирует супероксидные анионные радикалы, образующиеся при воспалении, и защищает тем самым биологические мембраны.

Гаптоглобин не только связывает гемоглобин с образованием комплекса, обладающего пероксидазной активностью, но достаточно эффективно ингибирует катепсины С, В и L. Гаптоглобин может участвовать и в утилизации некоторых патогенных бактерий.

Более того, целый ряд белков ОФ обладает антипротеазной активностью. Это **ингибитор протеиназ (α_1 -антитрипсин), антихимотрипсин, α_2 -макроглобулин**. Их роль в ОФ – ингибирование активности эластазоподобных и химотрипсиноподобных

протеиназ, поступающих из гранулоцитов в воспалительные экссудаты и вызывающих вторичное повреждение тканей. Для начальных стадий ОФ обычно характерно снижение уровней этих ингибиторов, но вслед за этим происходит повышение их концентрации, вызванное увеличением их синтеза. Специфические ингибиторы протеолитических каскадных систем, комплемента, коагуляции и фибринолиза регулируют изменение активности этих важнейших биохимических путей в условиях воспаления. И поэтому если при септическом шоке или остром панкреатите ингибиторы протеиназ снижаются, это весьма плохой прогностический признак [2, 3, 8, 10, 19].

О ЧЕМ СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ СРБ?

Острые воспалительные процессы. Высокий уровень СРБ свидетельствует об остром воспалительном процессе и о степени его тяжести. Концентрация СРБ резко повышается через 6-8 часов после начала воспаления и столь же резко (через 6-8 часов) снижается после его окончания. Проводя мониторинг СРБ получают оперативную информацию об эффективности терапии. Уже через 6-8 часов после воздействия лечебного фактора можно получить ответ о его эффективности. Иногда, в чрезвычайных случаях при развитии тяжелых инфекций мониторинг СРБ применяют для выбора наиболее эффективного antimicrobial средства. Микробиологическое определение чувствительности или устойчивости микрофлоры больного к антибиотикам занимает, как правило, несколько суток и такой срок может оказаться неприемлемым. СРБ даст ответ об эффективности антибиотика через 6-8-часов.

Уровни СРБ при различных воспалительных процессах.

Бактериальная инфекция. При ней наблюдаются самые высокие уровни СРБ (*100 мг/л и выше*). При эффективной терапии концентрация СРБ снижается через 6-8 часов, а если этого не происходит, решается вопрос о выборе другого антибактериального лечения.

Сепсис у новорожденных. При подозрении на сепсис у новорожденных – концентрация СРБ *более 12 мг/л* – это указание на немедленное начало противомикробной терапии. Следует учитывать, что у части новорожденных бактериальная инфекция может и не сопровождаться резким повышением концентрации СРБ.

Вирусная инфекция. При ней СРБ повышается незначительно (*меньше 20 мг/л*), что используется для дифференцирования вирусной инфекции от бактериальной. У детей с менингитом СРБ в концентрации *выше 20 мг/л* – безусловное основание для начала антибиотикотерапии.

Нейропения. При нейропении у взрослого пациента уровень СРБ *более 10 мг/л* может оказаться единственным объективным указанием на наличие бактериальной инфекции и на необходимость применения антибиотиков.

Послеоперационные осложнения. Если в течение 4–5 дней после хирургической операции СРБ продолжает оставаться высоким (или увеличивается), это указывает на развитие осложнений (пневмонии, тромбофлебита, раневого абсцесса). СРБ следует до операции и отслеживать его динамику до нормализации его уровней.

Сопутствующие бактериальные инфекции. При любых заболеваниях либо после операции присоединение бактериальной инфекции, будь то местный процесс или сепсис, сопровождается повышением уровней белков ОФ, концентрация СРБ становится большей, чем 100 мг/л. При этом повышаются так же α_1 -антитрипсин и орозомикоид.

Некроз тканей. Некроз тканей вызывает острофазный ответ, аналогичный тому, который возникает при бактериальной инфекции. Острофазный ответ возможен при инфаркте миокарда, при опухолевых некрозах тканей почки, легкого, толстого кишечника.

Хронические воспалительные процессы. Для диагностики и мониторинга их течения целесообразно следить за изменением концентрации не только СРБ, но и уровней более медленно реагирующих маркеров ОФ: α_1 -кислого гликопротеида (орозомукоида) и К-ингибитора протеиназ. Наблюдение только за одним маркером воспаления рискованно: у некоторых больных возможен дисгармоничный острофазный ответ.

СРБ при мониторинге хронических заболеваний

Измерение динамики уровней нескольких белков ОФ позволяет быстро улавливать ответ организма на лечение.

Системные ревматические заболевания. При них резко увеличиваются уровни целого спектра белков ОФ, а уменьшение их концентрации при *ревматоидном артрите* четко указывает на эффективность лечения. При *системном васкулите* отслеживание СРБ – это объективный тест, позволяющий минимизировать дозы стероидов.

Воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта. Болезнь Крона сопровождается сильной ОФ, но при неспецифическом язвенном колите ОФ незначительна. При функциональных расстройствах белки ОФ обычно не увеличены.

Злокачественные опухоли. При них возможны различные изменения уровней белков ОФ, что может зависеть: 1) от присоединения инфекции, 2) от некроза тканей, 3) от нарушения функций органов из-за возникновения непроходимости респираторных путей или желудочно-кишечного тракта, 4) от влияния иммуносупрессии и, 5) химиотерапии. Массивный острофазный ответ наблюдается при некрозе солидных опухолей. Лимфомы, напротив, редко сопровождаются тканевым некрозом и изменением спектра белков плазмы. При миеломе возможна очень сильная ОФ, вызванная повышенным синтезом ИЛ-6 опухолевыми клетками, это плохой прогностический признак. ***Если при высоком уровне СРБ нет явных признаков воспаления или некроза больного следует обследовать на наличие онкозаболеваний!***

Вторичный амилоидоз. Повышение уровня СРБ коррелирует с развитием почечных осложнений.

Отторжение трансплантата. При отторжении сердечного аллотрансплантата высокий СРБ коррелирует с инфекционными осложнениями, но не свидетельствует об отторжении как о таковом. При отторжении почечного трансплантата сильный острофазный ответ – один из ранних индикаторов отторжения.

Таким образом, значительное повышение уровня СРБ и других белков ОФ может указывать как на диагноз, так и на эффективность проводимой терапии [2, 3, 8, 10, 19]. Но этим клиническое значение определений концентраций СРБ далеко не исчерпывается.

hsСРБ – высокочувствительный метод измерения базовых уровней СРБ

Классические методы определения концентрации СРБ в плазме/сыворотке крови – это радиальная иммунодиффузия, иммунотурбидиметрия и нефелометрия. Повышенные концентрации СРБ, которые определяются при патологии, находятся в интервале 5–500 мг/л и более, т.е. лежат в пределах диапазона концентраций, определяемых указанными методами. Весьма долго диагностическое значение СРБ соотносили именно с показателями, превышающими 5 мг/л, а при концентрации СРБ меньше 5 мг/л

констатировали отсутствие системного воспалительного ответа и полагали, что в норме СРБ вообще отсутствует. И точное определение концентрации СРБ не считали клинически значимым.

Однако ситуация резко изменилась, когда для повышения чувствительности метода антитела к СРБ стали иммобилизовывать на частицах латекса. Это увеличило чувствительность определения СРБ примерно в 10 раз [28, 29, 31]. Метод был назван *высокочувствительной иммунотурбидиметрией с латексным усилением*. Кратко: высокочувствительное измерение СРБ - «hsСРБ» (hs – high sensitive). Нижняя граница такого измерения 0,05 мг/л. И неожиданно было обнаружено, что в норме плазме всегда присутствуют т.н., базовые концентрации СРБ.

Базовая концентрация СРБ – это тот его уровень, который стабильно выявляется у практически здоровых лиц, а также у пациентов при отсутствии острого воспалительного процесса или вне обострения заболевания. На основании многочисленных исследований закономерной изменений базовых уровня СРБ были сделаны принципиальные открытия в области механизмов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, метаболического синдрома и некоторых ренальных патологий. В результате этого прорыва в рутинную лабораторную практику были широко внедрены наборы для высокочувствительного измерения hsСРБ для определения базовых уровней СРБ в диапазоне от 0,05 до 10 мг/л.

В целом, метод hsСРБ: 1) прост и применим даже в амбулаторных условиях; 2) результаты определения hsСРБ в свежей, в хранившейся и в замороженной плазмах практически не отличаются; 3) в отличие от короткоживущих цитокинов (для которых характерны суточные колебания концентраций), уровни hsСРБ достаточно стабильны; 4) метод hsСРБ стандартизован, имеются стандарты, аттестованные ВОЗ и надежные контрольные материалы [17, 18].

Широкое применение высокочувствительного измерения базовых уровней СРБ, проводимое в рамках проспективных исследований привело к принципиально новым представлениям о механизмах возникновения и развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Проспективные исследования и предикторы

Проспективное исследование (от англ. *prospective* – будущий, предстоящий, ожидаемый) - это длительное наблюдение большой группы исходно практически здоровых лиц (тысячи или десятки тысяч человек в течение 3, 5 и более лет включающее измерение определенных лабораторных, функциональных и клинических показателей и их сопоставление с возникновением и развитием у части из наблюдаемых лиц определенных патологий). Проспективное исследование отвечает на вопрос: что предшествовало данному событию или заболеванию и устанавливает корреляцию между измерявшимся параметром и возникновением через определенный промежуток времени определенной патологии. Например, между концентрацией hsСРБ в плазме и вероятностью возникновения острых коронарных событий через 3, 5, 7 лет. Именно проведение таких широкомасштабных проспективных исследований и привело к появлению нового класса биомаркеров - ***предикторов***.

Предиктор (дословный перевод «предсказатель», от англ. to predict – предсказывать) - ***соединение, (чаще всего, специфический белок) повышение концентрации которого связано с повышением риска будущего возникновения определенной патологии или группы взаимосвязанных патологий.*** Концентрация предиктора соответствует количественному показателю относительного риска возникновения патологии и ее тяжести. Относительный риск (ОР) - риск события (например, острого коронарного) в зависимости от концентрации предиктора. Строго говоря, ОР – это отношение

вероятности данного события в зависимости от конкретной концентрации М предиктора к вероятности данного события при нормальной (Н) концентрации предиктора (контроль).

$$OP = \frac{\text{вероятность события при концентрации предиктора, равной М}}{\text{вероятность события при нормальной (Н) концентрации предиктора}}$$

Благодаря широкому и все возрастающему применению предикторов в современной лабораторной диагностике наступил качественно новый этап - *переход от анализов, направленных на постановку диагноза к тестам, предназначенным для количественной оценки риска возникновения и развития заболеваний, пока они еще в субклинической бессимптомной стадии.* Разумеется, проведение анализов, направленных на постановку диагноза и на мониторинг эффективности терапии остается и останется одной из главных задач лабораторной диагностики, но оценка рисков возникновения патологий, должна выйти в самом ближайшем будущем на первый план.

О чем говорят изменения базовых концентраций hsCRP?

Сердечно-сосудистые заболевания. Если раньше считалось, что эти заболевания обусловлены нарушениями метаболизма и транспорта липидов, то сейчас стало общепризнанным – большую роль в атерогенезе, включая инициацию, развитие повреждения сосудистой стенки, нестабильность атеромы и возникновение тромботических осложнений, играет вялотекущее воспаление в стенках сосудов. Согласно новой концепции атерогенеза, *атеросклероз – это длительное, вялотекущее хроническое воспаление в интиме сосуда.* Это делает понятным связь между медиаторами воспаления и факторами риска развития атеросклероза.

Многочисленными и многократно подтвержденными исследованиями убедительно показано, что вялотекущее воспаление, которое обнаруживается по повышению уровней hsCRP связано с начальными стадиями развития атеросклероза и прогнозирует риск:

- острого инфаркта миокарда,
- мозгового инсульта,
- внезапной сердечной смерти у лиц, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Референсные значения:

- при hsCRP <1 мг/л – риск низкий;
- при hsCRP 1–3 мг/л – риск средний,
- при hsCRP >3 мг/л – риск высокий.

Перед высокочувствительным определением hsCRP сначала проводят измерение CRP в островоспалительном диапазоне (уровни < 10 мг/л) чтобы выяснить, нет ли у пациента острых воспалительных процессов. Если уровень CRP выше 10 мг/л проводят обследование пациента для выявления инфекционных и воспалительных заболеваний [2, 3, 17, 18]. Если ниже 10 мг/л – проводят высокочувствительное измерение.

Кровь может быть взята как натощак, так и после еды у метаболически стабильных пациентов. Определение hsCRP проводят в дублях, желательно повторное измерение через две недели

В целом, базовый уровень hsCRP несет самостоятельную прогностическую информацию и дополняет данные традиционных факторов риска атерогенеза.

При остром коронарном синдроме дестабилизацию (разрыв) атеромы и образование тромба также связывают с вялотекущими процессами воспаления в стенках сосудов. У больных с нестабильной стенокардией повышенный hsCRP встречается значительно чаще (у 70% пациентов), чем при стенокардии напряжения (у 20% больных). Более того, среди

больных с нестабильной стенокардией, у которых развился острый инфаркт миокарда, уровень hsCRP был повышен (>3 мг/л) практически у всех (98%) пациентов.

Риск ранней летальности. При стратификации риска ранней (до 14 дней) летальности у больных с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда наиболее информативно сочетанное определение hsCRP и уровня сердечного тропонина Т. Повышение hsCRP >1,55 мг/л и тропонина Т>0,1 мг/л указывает на высокий риск летального исхода. Уровни hsCRP < 1,55 мг/л и тропонина Т<0,1 мг/л – минимальный риск.

Осложнения после кардиохирургии. У таких больных повышенный hsCRP перед операцией связан с риском ранних отсроченных осложнений после коронарного шунтирования. При ангиопластике со стентированием коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) высокий предоперационный hsCRP связан с более высоким риском последующего рестеноза. О связи уровня hsCRP с риском осложнений после инвазивного лечения ИБС свидетельствует следующее: только у 12% пациентов с рестенозом коронарных артерий, развившимся после ангиопластики со стентированием, уровень hsCRP был <5 мг/л (в сочетании с нормальным уровнем церулоплазмينا >2 г/л). У всех больных с уровнем hsCRP>9 мг/л (в сочетании со сниженным уровнем церулоплазмينا <0,2 г/л) развился рестеноз коронарных артерий.

Трансплантация сердца. У таких больных болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца – главная причина смерти спустя год и более после пересадки. В развитии этой патологии также значимы процессы хронического воспаления в сосудах сердца. Повышение hsCRP вдвое увеличивает риск недостаточности трансплантата на 36%. А прогрессирующая форма болезни коронарных артерий пересаженного сердца сопровождается более высокими уровнями hsCRP в плазме.

Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Несмотря на то, что hsCRP является независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, анализ большого количества данных выявил корреляции между уровнем hsCRP и рядом классических факторов риска (таких как курение, ожирение, инсулинорезистентность и др.).

Измерение hsCRP может определять эффективность лечения сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. При отказе от курения, регулярной физической нагрузке, умеренном потреблении алкоголя (30-40 мл крепкого напитка в день или эквивалентного по концентрации этанола любого другого напитка), лечении ожирения снижаются как hsCRP, так коронарный риск. Прием аспирина и статинов для профилактики сосудистых осложнений эффективен только для лиц с исходно повышенным hsCRP.

В целом, **hsCRP – это независимый и сильный предиктор острого инфаркта миокарда у практически здоровых лиц среднего возраста обоего пола, у пожилых и у больных ИБС.**

Клиническое значение hsCRP

Повышенный базовый уровень hsCRP может наблюдаться при диабете, уремии, гипертонии, при повышенной физической нагрузке, при низкой физической активности, нарушениях сна, хронической усталости, при высоком или низком потреблении алкоголя, депрессии, приеме оральных гормональных контрацептивов, заместительной гормональной терапии, в третьем триместре беременности, при старении [32-34]. Поэтому при измерении hsCRP все эти факторы следует принимать во внимание. Особо подчеркнем, что **оценка риска кардиоваскулярных заболеваний с помощью hsCRP может быть показательной только в комплексе с определением соотношения общего холестерина и холестерина высокой и низкой плотности или с определением**

соотношения концентраций Apo B/ApoA - главных аполипопротеинов X-ЛПНП и X-ЛПВП [35].

hsCRP при нестабильной стенокардии. Повышение CRP и фибриногена могут выявляться у больных с нестабильной стенокардией еще до развития очаговых изменений миокарда. Повышение CRP у больных с высоким уровнем общего холестерина и X-ЛПНП, резко повышает риск возникновения осложнений. Повышенный уровень CRP был выявлен у 90% больных с нестабильной стенокардией, а при стабильной стенокардии этот показатель оказался повышенным только у 13% больных. Более того, у больных с нестабильной стенокардией и повышенным уровнем CRP чаще происходили ишемические атаки. Такие пациенты нуждались в хирургическом лечении, и у них острый инфаркт миокарда развивался чаще, чем у аналогичной группы больных со стабильной стенокардией и пониженным уровнем CRP [3, 36].

hsCRP при стабильной стенокардии. У таких больных уровни CRP могут существенно варьировать. Это создает определенные трудности при стратификации риска и его мониторинге. Аналогичные колебания уровней интерлейкина-6 заставляют предполагать, что у этих пациентов выраженность воспаления непостоянна и степень острого коронарного риска меняется во времени. В одном из недавних исследований показано, что у пациентов со стабильной стенокардией при уровне hsCRP до 1 мг/л коронарный риск расценивался как низкий, при 1–3 мг/л – как средний, при концентрации выше 3 мг/л – как высокий. У части пациентов дополнительно определялся уровень ИЛ-6. Забор крови всегда проводился в клинически стабильном состоянии пациента, при отсутствии любых сопутствующих воспалительных состояний. При втором определении уровня CRP 40,3% участников перешли в другую группу риска. Средняя вариация значений составила 1,70 мг/л для hsCRP и 2,69 пг/мл для ИЛ-6. Не исключено, что при стабильной стенокардии индивидуальный риск острых коронарных событий варьирует в соответствии с индивидуальными колебаниями активности воспаления [37].

hsCRP - казуативный агент сосудистых патологий

Как указывалось, повышенные базовые концентрации hsCRP достоверно предсказывают атеротромботические события и последствия после острого инфаркта миокарда и указывают на ключевую роль CRP в воспалительных процессах, приводящих к атеросклерозу. Является ли повышение базовых уровней hsCRP причиной или побочным результатом этих событий? Показано, что CRP способен специфически связываться с X-ЛПНП, с модифицированными (окисленными) частицами X-ЛПНП, а связанный CRP способен активировать комплемент. Более того, CRP обнаруживается в атероме, в бляшках и в местах повреждений при острых инфарктах миокарда. Все это говорит: 1) об участии CRP в патогенезе атеросклероза и, 2) о необходимости разработки препаратов, которые, блокируя, по крайней мере, некоторые из перечисленных свойств CRP, оказывали бы тем самым терапевтическое или профилактическое действие [38, 39]. Тем более, что при исследовании сонных артерий у здоровых детей оказалось, что умеренное повышение hsCRP сочеталось с увеличением индекса толщины интима/медиа сонных артерий [40].

Принципиально новые данные об активном участии CRP в атерогенезе, были опубликованы в начале 2005 г. [41, 42]. Показательно, что это одновременная публикация результатов работы двух независимых исследовательских групп, которые пришли к общему выводу, что CRP принимает активное участие в процессах закупорки артерий и, следовательно, в возникновении инсульта и сердечных приступов. Подчеркивается, что чем выше уровень hsCRP, тем больше вероятность сердечно-сосудистой катастрофы [41, 42].

Показано, что статины, снижающие уровень Х-ЛПНП, не только уменьшают содержание самого Х-ЛПНП, но и снижают концентрацию hsCRP. Уменьшение уровня Х-ЛПНП на 50%, а hsCRP ниже 2 мг/л снижает вероятность сердечного приступа на 50%. Более того, у больных, у которых после приема статинов уровень hsCRP был ниже, было лучшим и клиническое состояние, и, что принципиально – *независимо от уровня Х-ЛПНП* [43]. Таким образом, **повышение базовой концентрации hsCRP связано с повышенным риском коронарных приступов даже в отсутствие гиперлипидемии.** Поэтому, применяя статины следует ориентироваться не только на уровни липидов, но и на уровень hsCRP. По мнению ведущих американских кардиологов, **повышенный базовый уровень CRP – это не только показатель тяжести заболевания, но самостоятельный фактор высокого сосудистого риска.** По решению Американской Кардиологической Ассоциации (American Heart Association) *hsCRP рекомендуется включить в план скринингового обследования пациентов с умеренным риском сердечно-сосудистой патологии* (т.е. в перечень тех лиц, у которых имеется повышенный на 10–20% риск сердечной атаки, в течение последующих 10 лет). Одновременно рекомендуется обращать внимание на такие факторы риска, как высокое артериальное давление и диабет [41–43].

Как известно, сердечно сосудистые заболевания – одно из наиболее частых осложнений многих различных патологий. На что может указывать CRP в этих случаях?

hsCRP – фактор риска сосудистых осложнений при широком спектре заболеваний

hsCRP и метаболический синдром. Напомним основные факторы метаболического синдрома (МС): 1) высокие триглицериды >150 мг/дл или 1.69 ммоль/л, 2) низкий Х-ЛПВП <50 мг/дл или 1.29 ммоль/л – для женщин; <40 мг/дл или 1.03 ммоль/л для мужчин; 3) высокое артериальное давление - от 130/85 мм и выше; 4) высокая глюкоза в крови (от 110 мг/дл или 6.1 ммоль/л и выше); 5) объем талии – более 88 см для женщин и более 102 см для мужчин. Для диагноза МС наличия каких-либо трех из перечисленных факторов достаточно. Данные о связи повышенных уровней hsCRP с МС многочисленны и хорошо согласуются. При МС индуцируется вялотекущее воспаление, которое, в свою очередь, является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. У взрослых пациентов с МС риск иметь hsCRP выше 3,0 мг/л – в 4 раза выше, чем у здоровых лиц. При МС – повышенный hsCRP связан с повышенными рисками сердечно-сосудистых заболеваний и диабета (44). Показано, что у пациентов с МС уровни hsCRP составляли 3,8 мг/л (в контроле – 1,4 мг/л). Среди пациентов с МС hsCRP повышен у 38,4% лиц, а среди лиц, не имеющих МС, hsCRP повышен только у 10,3% (45). **Повышение тяжести МС связано с повышением уровней hsCRP.** Основной вклад в такое повышение вносят увеличение центрального ожирения и артериального давления. Даже, вроде бы, незначительное повышение hsCRP от 1,36 до 2,34 мг/л уже характерно для диагностированного МС. При наличии центрального ожирения уровень hsCRP составлял 2,45 мг/л (в контрольной группе – 1,24). Чем больше факторов МС в наличии – тем выше CRP (46,47). В другом исследовании наблюдалась положительная связь между уровнями hsCRP, значениями индекса массы тела, окружностью талии и уровнями триглицеридов. Отрицательная связь отмечена между концентрациями hsCRP и Х-ЛПВП (48). Эти данные хорошо подтверждаются. У больных с МС повышенные уровни hsCRP (10,6 +/- 5,5 мг/л, контрольная группа – 3,5 +/- 0,8) так же были положительно связаны с индексом массы тела, окружностью талии, общим холестерином, Х-ЛПНП, триглицеридами, концентрацией глюкозы натощак. Но связи с концентрациями с Х-ЛПВП обнаружено не было (49).

СРБ и гипертензия. Повышенные уровни hsСРБ связаны с гипертензией и повышенным артериальным давлением. В недавнем широкомасштабном исследовании показано, что как для мужчин, так и для женщин при гипертензии уровень hsСРБ составлял 2,3 +/- 0,07 мг/л, в контрольной группе - 1,6 +/- 0,07 мг/л (50). Однако следует иметь в виду, что повышенные уровни hsСРБ причиной гипертензии не являются (51).

hsСРБ и диабет первого типа. С МС самым тесным образом связан диабет. У молодых пациентов с диабетом 1 типа (СД 1), но не имевших его осложнений, уровень СРБ был 3 раза выше, чем в контрольной группе, а у лиц с СД 1 и с осложнениями - в 5 раз выше. Полагается, что «hsСРБ – предиктор сердечно-сосудистых осложнений СД 1» (52).

hsСРБ и диабет второго типа. У лиц, страдающих диабетом 2 типа (СД 2) наиболее частые сопутствующие заболевания - сердечно-сосудистые, связанные с атеросклерозом. Именно они основная причина смертности при СД 2. В целом, риск сердечно-сосудистых заболеваний при СД 2 в 2-4 раза выше, чем у не диабетиков. Убедительно показано, что индуцируемый цитокинами острофазный ответ, дислипидемия и атеросклероз действительно связаны с инсулинрезистентностью (ИР) и повышенными уровнями белков ОФ, в особенности, с повышенным hsСРП (53). Как правило, у лиц с ИР уровень СРБ повышен до 7,3 мг/мл (в контрольной группе 4,4 мг/л), при этом также повышен уровень другого белка ОФ - ферритина - 124,5 нг/мл (в контрольной группе 80,1 нг/мл). Полагается, что «выявление субклинического хронического воспаления с помощью определения hsСРБ и ферритина - это указание на необходимость проведения активной терапии, направленной на снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при СД 2» (54). Существенно, что ИР сильно связана с повышенным hsСРБ у взрослых, но не у детей (10-16 лет). Полагается, что развитие ИР *предшествует* повышению базовых уровней СРБ при прогрессировании МС (55). Весьма показательным исследованием, в котором hsСРБ исследовали у лиц с СД 2, перенесших ОИМ (группа А) и у лиц, перенесших ОИМ, но не имевших диабета (группа Б). Сразу после перенесенного инфаркта уровни hsСРБ у групп А и Б составляли соответственно 6,95 и 5,1 мг/л. Через 60 дней после инфаркта уровни hsСРБ составляли 4,23 мг/л и 1,46 мг/л соответственно. Полагается, что «у больных СД 2, перенесших ОИМ, значительно повышенные значения hsСРБ являются показателем персистирующей дисфункции эндотелия и, как итог, плохого прогноза» (56). В другом исследовании изучали уровни hsСРБ у лиц, страдающих СД 2, у лиц, с нарушенной толерантностью к глюкозе и у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. Самый высокий уровень hsСРБ был у лиц с СД 2, а самый низкий – у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. Показано также, что нарушенная толерантность к глюкозе связана с повышенным уровнем hsСРБ у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но не имеющих диабета. Считается, что «воспаление, атеросклероз и нарушенная толерантность к глюкозе тесно связаны даже у тех, кто (еще) не имеет диабета» (57).

Насколько точно повышенные базовые уровни hsСРБ предсказывают острые коронарные события при СД 2? В течение 7 лет наблюдали за 1059 пациентами, страдавшими СД 2, 878 из которых в начале исследований не имели ИМ. За время наблюдений 157 лиц умерли от сердечно-сосудистых заболеваний, 254 имели фатальные или не фатальные коронарные события. У пациентов с уровнями hsСРБ выше 3 мг/л риск смерти от коронарных событий составлял 19,8%, а при hsСРБ ниже 3 мг/л – 12,9%. После поправки на традиционные факторы риска сделан вывод: «при СД 2, повышенный hsСРБ - независимый фактор риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний». В другом исследовании наблюдали за 3037 лицами в течение 7 лет. МС и СД 2 были диагностированы у 24% пациентов. У женщин с МС средние уровни hsСРБ были выше, чем у мужчин и составляли 7,8 и 4,6 мг/л соответственно. Показано, что у лиц с СД 2

риски сердечно-сосудистых заболеваний повышены в 2-4 раза даже после поправки на пол и возраст. Полагается, что «патогенез СД 2 сильно связан с индукцией острой фазы и что МС и повышенный уровень hsCRP – независимые предикторы новых сердечно-сосудистых событий» (58)

hsCRP и астма. Астма характеризуется хроническим воспалительным процессом в дыхательных путях. Как обнаружено в 2006 г, у пациентов, страдающих астмой, уровень hsCRP составлял 1,33 +/- 1,48 мг/л, в контрольной группе 0,21 +/- 0,30 мг/л. Полагается, что «повышенные уровни hsCRP связаны с бронхиальной обструкцией и воспалительным процессом в бронхах» (59).

hsCRP и колоректальный рак. Исследование, длившееся 11,5 лет и включавшее 38373 человек, показало, что повышенные уровни hsCRP, с учетом поправки на другие факторы риска, действительно связаны с повышенным риском возникновения колоректального рака. Полагается, что воспаление может быть связанным с ранними стадиями развития опухоли толстой кишки (60).

hsCRP и гемодиализ. При гемодиализе у 35-65% пациентов наблюдается хроническое воспаление, которое характеризуется повышением уровней hsCRP и провоспалительных цитокинов. Причина этого не ясна, предполагается, что воспаление может происходить из-за: 1) образования комплемента при контакте белков плазмы с мембраной, 2) обратной фильтрации контаминированного диализата в кровотоки или, 3) непосредственного контакта клеток крови с диализной мембраной. Однократное определение hsCRP до и после диализа – весьма эффективный предиктор смертности таких пациентов. При повышении CRP выше 10/мг/л риск смертности «диализных» больных в течение 5 лет возрастает в 3,5 раза (61). Действительно ли однократное измерение hsCRP надежно предсказывает смертность у пациентов, находящихся на диализе? Для ответа на этот вопрос изучали предикторскую ценность однократных и многократных определений hsCRP у 635 пациентов, находившихся на гемодиализе в период 1997-2002 гг. К концу исследований умерло 247 больных, из них 107 (47,8%) умерли от сердечно-сосудистых заболеваний. Оказалось, что как однократно, так и многократно измеренные повышенные уровни hsCRP (выше 10 мг/л), были связаны со смертностью больных как от сердечно-сосудистых заболеваний, так и со смертностью, не вызванной такими заболеваниями (62).

Недавно показано, что повышение hsCRP во время гемодиализа на 1 мг/л – повышает риск летальности на 9%, повышение на 3 мг/л – повышает риск летальности на 30%. Весьма существенно, что **если после гемодиализа уровень CRP не снижается – это плохой прогноз!** (63). В другом исследовании утверждается, что если после гемодиализа hsCRP выше 8,0 мг/л риск смертности у таких пациентов повышен примерно в два раза (64).

В целом, измерение hsCRP до и после гемодиализа уверенно вошло в практику современной нефрологии

Тромбозы артериовенозных фистул (ТАФ) – одно из наиболее частых заболеваний у пациентов, находящихся на гемодиализе. При этом развитие ТАФ сочетается с гиперплазией сосудистой интимы. Согласно некоторым исследованиям, повышенный уровень hsCRP является предиктором развития гиперплазии интимы сосуда, которая способствует развитию стеноза или тромбоза у пациентов с нативной артериовенозной фистулой. В общем, уровень hsCRP является не только предиктором развития кардиоваскулярных болезней и смертности у пациентов, находящихся на гемодиализе, но и предсказывает развитие тромбозов фистул у данной группы пациентов. Пациенты с уровнем hsCRP выше 8 мг/л весьма предрасположены к образованию ТАФ. Сделан вывод,

что «повышенные базовые уровни hsCRP не только являются предиктором сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, находящихся на гемодиализе, но и предиктором развития ТАФ» (65).

Как говорилось, одна из возможных причин возникновения воспаления при гемодиализе – контакт крови с диализной мембраной. Предполагается, что CRP «опознает» ее как чужеродного агента и индуцирует воспалительный процесс. Есть ли зависимость уровней hsCRP от разных типов гемодиализа и от разных типов мембран? Исследовали 247 пациентов, из которых 127 подвергались стандартному диализу и 120 гемодиализации (hemodiafiltration). При диализе использовали разные типы мембран. У 47% клинически стабильных пациентов был обнаружен неожиданно высокий (более 5 мг/л) уровень hsCRP. При этом уровни hsCRP были выше при гемодиализации, чем при стандартном гемодиализе. Наивысший уровень hsCRP наблюдался при использовании мембраны Cuprophane. Полагается, что необходима разработка новых синтетических мембран, применение которых не было бы связано с повышенными уровнями hsCRP (66).

hsCRP и трансплантация почки. У многих пациентов с трансплантированной почкой летальность связана не с отторжением трансплантата, а с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Воспаление у таких пациентов непосредственно связано с атеросклерозом и именно оно может вызывать как отторжение пересаженной почки, так и сердечно-сосудистые проблемы. Повышенный претрансплантационный уровень hsCRP – предиктор острого отторжения и хронической трансплантационной нефропатии (67,68).

CRP и оральные контрацептивы. Оральные контрацептивы повышают уровень hsCRP от 0,45 мг/л до 1,48 -2,02 мг/л. Такое повышение, как полагается, связано с действием контрацептивов на печень (где синтезируется CRP), но не с индукцией вялотекущего воспаления (69).

hsCRP и гормоны. Экзогенные эстроген и эстроген+медроксипрогестерон повышают уровень hsCRP на 44,7% и 54,7% соответственно, однако эти повышенные уровни не связаны с развитием атеросклероза (70). Повышенные концентрации эндогенных половых гормонов также могут влиять на уровни hsCRP. Так, у женщин в постменопаузе (когда эстрон является основным, доминирующим по концентрации гормоном, циркулирующим в крови) повышенный уровень hsCRP оказался положительно связанным с уровнями эстрона и анростендиона, но отрицательно связанным с уровнем глобулина, связывающего половые гормоны. Механизм такой взаимосвязи пока не ясен (71).

hsCRP и беременность. Беременные женщины с повышенным уровнем hsCRP в течение 5-19 недели беременности имеют высокий риск преждевременных родов. При доношенной беременности уровень hsCRP составлял 2,4 мг/л, в случае преждевременных родов - 3,2 мг/л. А при hsCRP - 8 мг/л и выше вероятность преждевременных родов возрастает в 2,5 раза, независимо от других факторов риска (72). У беременных женщин с периодонтитом уровень hsCRP повышен и составляет в среднем 2,46 мг/л, в то время как у беременных, не имевших этого заболевания, уровень hsCRP составлял 1,49 мг/л. Полагается, что «периодонтит, повышающий во время беременности уровень hsCRP, может быть связанным с неблагоприятными исходами беременности» (73).

hsCRP у женщин, которых в младенчестве кормили грудью. Оказывается, кормление девочки грудью предопределяет, каким будет уровень ее hsCRP в зрелом возрасте. Если девочек кормили грудью, то через 26 лет уровень их hsCRP составлял в среднем 2,22 мг/л,

а общий холестерин – 4,62, если не кормили – hsCRP составлял 3,95 мг/л, а общий холестерин – 5,04 ммоль/л. У мальчиков такой закономерности не обнаружено. Полагается, что «если новорожденных девочек кормят грудью – то у них в зрелом возрасте будет низкий уровень hsCRP и низкий риск сердечно-сосудистых заболеваний» (74).

hsCRP и ожирение. Ожирение, как известно, тесным образом связано с метаболическим синдромом. Уровни hsCRP положительно связаны с антропометрическими показателями общего и центрального абдоминального ожирения (75). Ожирение повышает уровень hsCRP до 0,75 +/- 1,04 мг/л (в контрольной группе 0,41 +/- 0,75 мг/л) (14). У здоровых детей hsCRP – 0,5 мг/л, у детей с ожирением – 2,3 мг/л (76). Похоже, что hsCRP может синтезироваться и в жировых клетках – это показано обнаружением синтезируемой в адипоцитах мРНК гена CRP (76).

Является ли повышение уровня hsCRP следствием ожирения или его причиной? По крайней мере, одной из причин. В 2006 г к списку многочисленных функции CRP добавилась еще одна и совершенно неожиданная. Оказалось, что одной из причин ожирения является взаимодействие CRP с лептином. Гормон лептин синтезируется клетками жировой ткани, поэтому его уровень увеличивается по мере ожирения. При связывании лептина со специфическими рецепторами, находящимися в гипоталамусе, организм получает сигнал прекратить поглощение пищи и начать расходовать запасенные источники энергии. Несмотря на то, что в организме тучных людей вырабатывается повышенное количество лептина, он не оказывает должного эффекта. Оказалось, причина этого – непосредственное связывание лептина с CRP, уровень которого в крови тучных людей тоже повышен. Введение человеческого лептина в течение 6 дней мышам, имеющим рецепторы к этому гормону, но неспособным к его продукции, приводило к снижению аппетита животных, потере веса и нормализации уровня глюкозы в крови. Совместное введение лептина и CRP, а также только CRP не приводило к изменениям в поведении мышей, они продолжали много есть и толстели. В целом, именно из-за повышения hsCRP при ожирении возникает положительная обратная связь – «следствие стимулирует свою причину». Больше ожирение – больше в жировых клетках синтезируется и лептина и CRP, CRP инактивирует лептин, это повышает аппетит, что повышает ожирение и так далее (77).

Но есть и хорошая новость. Снижение веса (диета, физические упражнения) уменьшает у тучных людей уровень hsCRP на 30%. При этом на 7% понижались значения индекса массы тела, на 30% – концентрации свободных жирных кислот, на 15% уровни инсулина натощак и на 8% повышался уровень Х-ЛПВП. Изменений в концентрациях триглицеридов и Х-ЛПНП не наблюдалось (78). Результаты аналогичного исследования обнадеживают еще больше. Три месяца физических упражнений приводили тучных лиц не только к снижению веса, общего холестерина и Х-ЛПНП, но и к снижению hsCRP (79).

hsCRP и социоэкономический статус. Статистика утверждает, у лиц с низким социоэкономическим статусом последствия сердечно-сосудистых заболеваний более тяжелые, чем у тех, кто в эту социальную категорию не входит. Низкий социоэкономический статус обычно связан с хроническими заболеваниями и, в частности, с вялотекущими воспалительными процессами. А они, как говорилось, весьма часто могут быть причиной атеросклероза. Действительно, у 15,7% лиц, живущих ниже черты бедности, уровень hsCRP был весьма высок – более 10,0 мг/л, а среди тех, кто находился выше черты бедности, только 9,1% имели hsCRP выше 10,0 мг/л (80).

В другом исследовании показано, что из 985 лиц, страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями, 390 имели повышенный hsCRP (выше 3 мг/л), при этом, среди них 51% не имели законченного среднего образования и только 30% закончили колледж. Согласно материальному положению - среди тех, у кого был высокий hsCRP, 42% имели годовой доход ниже 20 000 долл в год и только 28% имели годовой доход от 50 000 долларов. После поправки на традиционные факторы рисков сделан вывод, что *воспалительный процесс действительно связан с негативными сердечно-сосудистыми последствиями преимущественно у лиц с низким социоэкономическим статусом* (81). Более того, значения показателя уровня образованности обратно пропорциональны уровням hsCRP. Полагается, что такая взаимосвязь «может быть биологическим механизмом, который предрасполагает лиц с низким социоэкономическим статусом к сердечно-сосудистым заболеваниям» (82). Низкий социоэкономический статус и суровые семейные условия приводят к повышению hsCRP уже в детстве (83). Повышают уровни hsCRP «психосоциальные» стрессы (84) и чувство одиночества. Как оказалось, чем ниже количественный показатель социальной интеграции (вычисляемый по методике и учитывающий: семейное положение, количество контактов с членами семьи и родственниками, частоту посещений религиозных служб, участие в добровольных общественных организациях и т.д.), тем выше уровень hsCRP. Но, что существенно, только у пожилых мужчин, но не у женщин и не у молодых мужчин (85).

hsCRP и депрессия. Обнаружилось, что у мужчин уровни hsCRP превышающие 1,0 мг/л, были связаны с повышенной в 1,7 раза вероятностью возникновения депрессивных эпизодов и с повышением их рецидивов в 3,1 раза. При уровне hsCRP выше 3,0 мг/л вероятность рецидивов депрессии возрастала в 4,1 раза. У женщин такой закономерности обнаружено не было (86). Положительная связь между депрессивными симптомами и повышенными уровнями hsCRP обнаружена и в другом исследовании. После поправки на традиционные факторы риска показано, что частично такая связь может быть опосредована ожирением, и в частности, повышенными уровнями триглицеридов (87). У 20-30% у пациентов, находящихся на терминальных стадиях почечных заболеваний так же наблюдается депрессия и связана она с повышенной смертностью. Оказалось, у пациентов, подверженных гемодиализу и депрессии уровень hsCRP составлял 10,7+/-4,6 мг/л, а у пациентов на гемодиализе, но без депрессии - 4,5 +/-3,8 мг/л (88).

Что повышает и что понижает базовые уровни CRP.

В целом, многочисленные измерения базовых уровней CRP, проведенные в последнее десятилетие, привели к весьма тревожащему открытию. Стало ясным, что вялотекущее воспаление в стенках сосудов, измеряемое по повышению hsCRP, активируется различными крайне неожиданными факторами, не имеющими отношения ни к инфекциям, ни к чужеродным агентам (89). Такими факторами могут быть: 1) внутренние (эндогенные) нарушения метаболизма, 2) гомеостатические стрессы (стрессы, которые нарушают координирование физиологических процессов, поддерживающих большинство устойчивых состояний организма), 3) преддиабетические состояния, 4) ранние нарушения тканей (почечных, легочных, соединительных), а также 5) внешние факторы, не связанные с внедрением в организм чужеродных агентов (89).

ПОВЫШАЮТ базовые уровни CRP

Социальные условия и факторы, связанные с образом жизни

Низкий социо-экономический статус

Непосещение религиозных служб (безутешность)

Курение

Чрезмерные физические нагрузки
Неврологические и психологические расстройства
Деменция,
Снижение когнитивных функций,
Депрессия
Нервное истощение
Психологически тяжелые условия работы,
Моральная слабость (frailty)
Посттравматический стресс
Острая никотиновая абстиненция
Возраст

Факторы, связанные с диетой

Постоянное употребление пищи, перегруженной сахарами,
Пищевые гликотоксины (dietary glycotoxins),
Низкое содержание антиоксидантов в пище
Диеты с высоким содержанием белка
Диеты с высоким содержанием гликозилированных соединений

Факторы, связанные с обменом веществ

Ожирение (согласно современным представлениям, ожирение связано с вялотекущим воспалением – прим. авт.).
Нарушения метаболизма глюкозы (инсулинрезистентность, повышенные уровни глюкозы натощак, диабет)
Нарушения метаболизма липидов, связанных с холестерином, повышенные уровни триглицеридов,
Метаболический синдром
Коронарные расстройства
Мерцательная аритмия (atrial arrhythmias),
Ненормальное расположение электрокардиографической оси сердца (abnormal electro-cardiographic T-axis)
Гипертензия
Заболевания легких
Хронические заболевания почек (ранние стадии)
Периодонтитные заболевания
Лекарственная терапия
Гормонозаместительная терапия (пероральная, но не черезкожная)
Контрацептивы,
Хроническое употребление кокаина

Факторы окружающей среды

Загрязненный воздух

ЧТО ПРЕДСКАЗЫВАЮТ ПОВЫШЕННЫЕ БАЗОВЫЕ УРОВНИ СРБ

Атеросклероз и его осложнения (инфаркты миокарда, ишемические инсульты)
Диабет 2 типа
Увеличение веса
Метаболический синдром,
Гипертензию
Фибрилляцию предсердий

ПОНИЖАЮТ УРОВНИ СРБ

Снижение веса,

Повышенная физическая активность,

Умеренное потребление алкоголя

Лекарственная терапия (статины, фибраты, ниацин, бета-блокаторы, метформин, тамоксифен (tamoxifen) в малых дозах, чрезкожный нитроглицерин.

Таблица составлена на основе данных, приведенных в обзоре (89).

Для чего следует определять концентрации СРБ?

1. Для оценки тяжести воспалительных процессов, могущих иметь разную этиологию (диапазон измеряемых концентраций от 10 мг/л и выше) и,
2. Для оценки рисков возникновения сосудистых патологий (диапазон измеряемых концентраций – менее 10 мг/л).

СРБ в воспалительном диапазоне следует измерять

1. Для определения тяжести воспалительных процессов, вызванных бактериальными и вирусными инфекциями, частицами некротизированной ткани и др. чужеродными агентами,
2. Для мониторинга динамики таких процессов с целью коррекции их терапии,
3. Для мониторинга состояния больного после хирургического вмешательства,
4. Для мониторинга состояния лиц, получивших ожоги,
5. Для мониторинга процесса отторжения пересаженной почки,
6. Для мониторинга состояния больного после перенесенного инфаркта или ишемического инсульта

Высококчувствительное измерение СРБ следует применять

1. Для оценки рисков атеросклероза, риска острых коронарных событий и ишемических инсультов,
2. Для оценки рисков сосудистых осложнений диабета,
3. Для оценки сосудистых рисков в нефрологии,
4. Для оценки рисков патологий беременности.

Итак, количественное измерение концентраций СРБ, как в воспалительном диапазоне, так и в высокочувствительном, должно стать рутинной практикой современной клинической лабораторной диагностики и значительно расширить возможности кардиологии, нефрологии, эндокринологии и других отраслей современной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Tillet W.S., Francis T.* Serological reaction in pneumonia with a non-protein somatic fraction of Pneumococcus // J. Exp. Med. 52: 561–571, 1930.
2. *Шевченко О.П.* Белки острой фазы воспаления // Лаборатория. 1996, 1. 3-7.
3. *Фомин В.В., Козловская Л.В.* С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике // Журн. доказательной медицины для практикующих врачей. 2003. Т. 5. № 5.

4. *Gotschlich E.C., Edelman G.M.* C-reactive protein: a molecule composed of subunits // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1965, 54: 558-566.
5. *Tomasz A.* Choline in the cell wall of a bacterium: novel type of polymer-linked choline in pneumococcus // Science. 1967. 157: 694–697.
6. *Osmand A.P., Friedenson B., Gewurz H., et al.* Characterization of C-reactive protein and the complement subcomponent C1t as homologous proteins displaying cyclic pentameric symmetry (pentraxins) // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1977. 74: 739–743.
7. *Roux K.H., Kilpatrick J.M., Volanakis J.E., et al.* Localization of the phosphocholine-binding sites on C-reactive protein by immunoelectron microscopy // J. Immunol. 1983, 131: 2411–2415.
8. *Nunomura W.* C-reactive protein (CRP) in animals: its chemical properties and biological functions // Zool. Sci. 1992. 9: 499–513.
9. *Shrive A.K., Cheetham G.M.T., Holden D., et al.* Three dimensional structure of human C-reactive protein // Nat. Struct. Biol. 1996. 3. 346–354.
10. *Volanakis J.E.* Human C-reactive protein: expression, structure, and function // Mol. Immunol. 2001. 38. 189–197.
11. *Verma S., Szmitko P.E., Yeh E.T.H.* C-Reactive Protein Structure Affects Function // Circulation. 2004; 109: 1914 –1917.
12. *Potempa L.A., Maldonado B.A., Laurent P., et al.* Antigenic, electrophoretic and binding alterations of human C-reactive protein modified selectively in the absence of calcium // Mol. Immunol. 1983. 20: 1165–1175.
13. *Potempa L.A., Gewurz H., Harris J.E., et al.* Stimulatory effects of the C-reactive protein subunits on monocyte function, including the release of IL-1 // Protein Biol. Fluids. 1986. 34: 287–290.
14. *Potempa L.A., Zeller J.M., Fiedel B.A., et al.* Stimulation of human neutrophils, monocytes and platelets by modified C-reactive protein (CRP) expressing a neoantigenic specificity // Inflammation. 1988. 12: 391–405.
15. *Khreiss T., Jyzsef L., Potempa L.A., et al.* Conformational Rearrangement in C-Reactive Protein Is Required for Proinflammatory Actions on Human Endothelial Cells // Circulation. 2004. 09: 2016–2022.
16. *Das T., Sen A., Tore K., et al.* Induction of glycosylation in human C-reactive protein under different pathological conditions // Biochem. J. 2003. 373: 345–355.
17. *Долгов В.В., Щетинович К.А., Лукичева Т.И. и др.* Методические аспекты определения индивидуальных белков. Учебно-методическое пособие. Лабсистемс.
18. *Долгов В.В., Шевченко О.П.* Лабораторная диагностика нарушений обмена белков. Учебное пособие. М. РМАПО, КЛД, 2002. 67 с.

19. *Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., et al.* C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women // *N. Engl. J. Med.* 2000. 342: 836–843.
20. *Pate V.B., Robbins M.A., Topol E.J.* C-reactive protein: A ‘golden marker’ for inflammation and coronary artery disease // *Cleveland Clinic J. Med.* 2001. 88(6): 521–534.
21. *Ridker P.M., Rifai N., Rose L., et al.* Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* 2002. 347: 1557–1565.
22. *Szalai A.J.* The biological functions of C-reactive protein // *Vasc. Pharmacol.* 2002. 39:105–107.
23. *Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R., et al.* C-reactive protein, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events // *Circulation.* 2003. 107: 391–397.
24. *Pepys M.B., Hirschfield G.M.* C-reactive protein: a critical update // *J. Clin. Invest.* 2003. 111: 1805–1812.
25. *Pepys M.B.* CRP or not CRP? That Is the Question *Arterioscler // Thromb. Vasc. Biol.*, June 1, 2005; 25(6): 1091–1094.
26. *Agrawal A., Cha-Molstad H., Samols D., et al.* Transactivation of C-reactive protein by IL-6 requires synergistic interactions of CCAAT/enhancer binding protein β (C/EBP β) and Rel p50 // *J. Immunol.* 2001. 166: 2378–2384.
27. *Agrawal A., Cha-Molstad H., Samols D., et al.* Overexpressed nuclear factor κ B can participate in endogenous C-reactive protein induction, and enhances the effect of C/EBP β and signal transducer and activator of transcription-3 // *Immunology.* 2003. 108: 539–547.
28. *Paimany B.* Clinical application of high-sensitivity C-reactive protein // *Cardiol. Rev.* 2002. 19(2):19–22.
29. *Futterman L.G., Lemberg L.* High sensitivity C-reactive protein is the most effective prognostic measurement of acute coronary events // *J. Critical. Care.* 2002. 11(5): 482–486.
30. *Lehrer S., Diamond E.J., Mamkine B., et al.* C-reactive protein is significantly associated with prostate-specific antigen and metastatic disease in prostate cancer // *BJU Int.* 2005. 95(7): 961–962.
31. *Rifai N.* High-Sensitivity C-Reactive Protein: A Useful Marker for Cardiovascular Disease Risk Prediction and the Metabolic Syndrome // *Clin. Chem.* 2005. 51(3): 504–505.
32. *Kushner I.* C-reactive protein elevation can be caused by conditions other than inflammation and may reflect biologic aging // *Cleveland Clinic. J. Med.* 2001. V. 68. No 6. P. 535–537.
33. *Levinson S.S., Miller J.J., Elin R.J.* Poor Predictive Value of High-Sensitivity C-Reactive Protein Indicates Need for Reassessment // *Clinical Chemistry.* 2004. V. 50. No 10. P. 1733–1735.

34. *Levinson S.S.* Brief review and critical examination of the use of hs-CRP for cardiac risk assessment with the conclusion that it is premature to use this test // *Clinica Chimica Acta*. 2005. 356: 1–8.
35. *Rifai N., Ridker P.M.* Proposed cardiovascular risk assessment algorithm using high-sensitivity C-reactive protein and lipid screening // *Clin. Chem*. 2001. 47: 28–30.
36. *Berk B.C., Weintraub W.S., Alexander R.W.* Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease // *Am. J. Cardiol*. 1990. 98: 2219–2222.
37. *Bogaty P., Brophy J.M., Boyer L., et al.* Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischemic heart disease // *Arch. Intern. Med*. 2005. Jan. 24.165(2): 221–226.
38. *Pepys M.P., Hirschfield G.M.* C-reactive protein and atherothrombosis // *Ital. Heart. J*. 2001. 2(3): 196–199.
39. *Verma S.* C-reactive protein incites atherosclerosis // *Can. J. Cardiol*. 2004. 20 (Suppl B). B: 29B–31B.
40. *Cao J.J., Thach C., Manolio T.A., et al.* C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study // *Circulation*. 2003. 108: 166–170.
41. *Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D., et al.* Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy // *N. Engl. J. Med*. 2005. 352(1): 20–28.
42. *Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., et al.* Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators // *N. Engl. J. Med*. 2005. 352(1): 29–38.
43. *Ridker P.M., Morrow D.A., Rose L.M., et al.* Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2005. 45(10): 1644–1648.
44. *Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH;* National Health and Nutrition Examination. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care*. 2005;28(4):878-881.
45. *Güven A, Cetinkaya A, Aral M, et al.* N. High-sensitivity C-reactive protein in patients with metabolic syndrome. *Angiology*. 2006 ;57(3):295-302.
46. *Santos A-C, Lopes C, Guimarães JT, et al.* H Central obesity as a major determinant of increased high-sensitivity C-reactive protein in metabolic syndrome. *Intern J Obesity*, 2005, 29, 1452–1456.,
47. *Nash DT.* Relationship of C-reactive protein, metabolic syndrome and diabetes mellitus: potential role of statins. *J Natl Med Assoc*. 2005; 97(12):1600-1607.
48. *Choi EY, Park EH, Cheong YS, et al.* Association of C-reactive protein with the metabolic risk factors among young and middle-aged Koreans. *Metabolism*. 2006;55(3):415-421.

49. *Gonzalez AS, Guerrero DB, Soto MB, et al.* Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin. *Eur J Clin Nutr* 2006 ;60(6):802-809
50. *Lakoski SG, Cushman M, Palmas W, et al.* The relationship between blood pressure and C-reactive protein in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Coll Cardiol*. 2005;46(10):1869-1874.
51. *Davey S G, Lawlor DA, Harbord R, et al .* Association of C-reactive protein with blood pressure and hypertension: life course confounding and mendelian randomization tests of causality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(8):e129.
52. *Coulon J, Willems D, Dorchy H.* Increase in C-reactive protein plasma levels during diabetes in infants and young adults. *Presse Med*. 2005;34(2 Pt 1):89-93
53. *Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Syrenicz A, et al.* Relation of acute-phase reaction and endothelial activation to insulin resistance and adiposity in obese children and adolescents. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005;26(5) 473- 479.
54. *Moran A, Steffen LM, Jacobs DR Jr, et al.* Relation of C-reactive protein to insulin resistance and cardiovascular risk factors in youth *Diabetes Care*. 2005;28(7):1763-1768
55. *Nystrom T, Nygren A, Sjöholm A.* Persistent endothelial dysfunction is related to elevated C-reactive protein (CRP) levels in Type II diabetic patients after acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)*. 2005;108(2):121-128
56. *Henareh L, Jogestrand T, Agewall S.* Glucose intolerance is associated with C-reactive protein and intima-media anatomy of the common carotid artery in patients with coronary heart disease. *Diabet Med*. 2005;22(9):1212-1217
57. *Soinio M, Marniemi J, Laakso M, et al.* High-Sensitivity C-Reactive Protein and Coronary Heart Disease Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A 7-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2006;29(2):329-333
58. *Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, et al.* C-Reactive Protein, the Metabolic Syndrome, and Prediction of Cardiovascular Events in the Framingham Offspring Study, *Circulation*. 2004;110:380-385.
59. *Takemura M, Matsumoto H, Niimi A, et al.* High sensitivity C-reactive protein in asthma. *Eur Respir J*. 2006;27(5):908-912
60. *Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, et al.* Plasma C-reactive protein and risk of colorectal cancer in a nested case-control study: Japan public health center-based prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15(4):690-695.
61. *Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, et al.* Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999 14: 1956–1960,
62. *Elzen WP, Manen JG, Boeschoten EW, et al.* The effect of single and repeatedly high concentrations of C-reactive protein on cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients starting with dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Jan 31;

63. *Korevaar JC, van Manen JG, Dekker FW, et al.* NECOSAD study group. Effect of an increase in C-reactive protein level during a hemodialysis session on mortality. *Am Soc Nephrol.* 2004; 15 (11): 2916 - 2922
64. *Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S, et al.*: Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int* 2002 61[Suppl 80]: 99–102,
65. *Chou CY, Kuo HL, Yung YF, et al.* C-Reactive Protein Predicts Vascular Access Thrombosis in Hemodialysis Patients. *Blood Purif.* 2006;24(4):342-346
66. *Panichi V, Rizza GM, Taccola D, et al.* C-reactive protein in patients on chronic hemodialysis with different techniques and different membranes. *Biomed Pharmacother.* 2005 Oct 25;
67. *Perez RV, Brown DJ, Katznelson SA, et al.* Pretransplant systemic inflammation and acute rejection after renal transplantation. *Transplantation.* 2000;69(5):869-674.
68. *Fink JC, Onuigbo MA, Blahut SA, et al.* Pretransplant serum C-reactive protein and the risk of chronic allograft nephropathy in renal transplant recipients: a pilot case-control study. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(5):1096-1101.
69. *van Rooijen M, Hansson LO, Frostegard J, et al.* Treatment with combined oral contraceptives induces a rise in serum C-reactive protein in the absence of a general inflammatory response. *J Thromb Haemost.* 2006;4(1):77-82.
70. *Lakoski SG, Brosnihan B, Herrington DM.* Hormone therapy, C-reactive protein, and progression of atherosclerosis: data from the Estrogen Replacement on Progression of Coronary Artery..Atherosclerosis (ERA) trial. *Am Heart J.* 2005;150(5):907-911
71. *Folsom AR, Golden SH, Boland LL, et al.* Association of endogenous hormones with C-reactive protein, fibrinogen, and white blood count in post-menopausal women. *Eur J Epidemiol.* 2005 ;20(12):1015-22
72. *Pitiphat W, Gillman MW, Joshipura KJ, et al.* Plasma C-reactive protein in early pregnancy and preterm delivery. *Am J Epidemiol.* 2005;162(11):1108-1113
73. *Pitiphat W, Joshipura KJ, Rich-Edwards JW, et al.* Periodontitis and plasma C-reactive protein during pregnancy. *J Periodontol.* 2006;77(5):821-825.
74. *Williams MJ, Williams SM, Poulton R.* Breast feeding is related to C reactive protein concentration in adult women. *J Epidemiol Community Health.* 2006; 60(2):146-148
75. *Greenfield JR, Samaras K, Jenkins AB et al.* Obesity is an important determinant of baseline serum C-reactive protein concentration in monozygotic twins, independent of genetic influences *Circulation.* 2004;109(24):3022-3028.
76. *Gomez-Ambrosi J, Salvador J, Silva C et al.* Increased cardiovascular risk markers in obesity are associated with body adiposity: Role of leptin. *Thromb Haemost.* 2006; 95(6):991-996
77. *Chen K, Li F, Li J, et al.* Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin. *Nat Med.* 2006 Apr;12(4):425-32

78. *Dvorakova-Lorenzova A, Suchanek P, Havel PJ et al.* The decrease in C-reactive protein concentration after diet and physical activity induced weight reduction is associated with changes in plasma lipids, but not interleukin-6 or adiponectin. *Metabolism*. 2006 ;55(3):359-365
79. *Jae SY, Fernhall B, Heffernan KS et al.* Effects of lifestyle modifications on C-reactive protein: contribution of weight loss and improved aerobic capacity. *Metabolism*. 2006;55(6):825-831.
80. *Alley DE, Seeman TE, Kim J et al.* Socioeconomic status and C-reactive protein levels in the US population: NHANES IV. *Brain Behav Immun*. 2005 Dec 1
81. *Lubbock LA, Goh A, Ali S et al.* Relation of Low Socioeconomic Status to C-Reactive Protein in Patients With Coronary Heart Disease (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol*. 2005; 96(11):1506-1511
82. *Loucks EB, Sullivan LM, Hayes LJ et al.* Association of Educational Level with Inflammatory Markers in the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol*. 2006;163(7):622 – 628
83. *Taylor SE, Lehman BJ, Kiefe CI et al.* Relationship of Early Life Stress and Psychological Functioning to Adult C-Reactive Protein in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Biol Psychiatry*. 2006 May 17
84. *Ford ES, Loucks EB, Berkman LF.* Social integration and concentrations of C-reactive protein among US adults. *Ann Epidemiol*. 2006;16(2):78-84
85. *Dade TW, Hawkey LC, Cacioppo JT.* Psychosocial and behavioral predictors of inflammation in middle-aged and older adults: the Chicago health, aging, and social relations study. *Psychosom Med*. 2006;68(3):376-381
86. *Liukkonen T, Silvennoinen-Kassinen S, Jokelainen J et al.* The Association Between C-Reactive Protein Levels and Depression: Results from the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Biol Psychiatry*. 2006;60(8):825-830
87. *Elovainio M, Keltikangas-Jarvinen L, Pulkki-Raback L et al.* Depressive symptoms and C-reactive protein: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Psychol Med*. 2006;36(6):797-805.
88. *Dogan E, Erkoç R, Eryonucu B et al.* Relation between depression, some laboratory parameters, and quality of life in hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2005; 27(6): 695-699.
89. *Tsirpanlis G.* Inflammation in Atherosclerosis and Other Conditions: A Response to Danger. *Kidney Blood Press Res*. 2005; 28: 211–217

**C-reactive protein in laboratory diagnostics of acute inflammations
and in risks assessments of vascular pathologies.**

**Velkov V.V.
ZAO “DIAKON”,**

**Russia, 142290, Pushchino, Moscow region,
Prospect Nauki 5.**

C-reactive protein (CRP), formerly considered solely as a biomarker for inflammation, is now viewed as a prominent partaker in endothelial dysfunction and atherosclerosis and is involved in the development of unstable plaques. Serving clinically for several years as a nonspecific marker for inflammatory processes, CRP, with the advent of high-sensitivity assays (hsCRP), has emerged as one of the most powerful independent predictors of cardiovascular disease. Clinical studies have shown that elevated hsCRP levels in healthy populations predict vascular events such as myocardial infarction and stroke as well as the development of diabetes. In patients with acute coronary syndromes, higher hsCRP levels are associated with adverse outcomes and, subsequent vascular events. Measurement of serum levels of hsCRP can demonstrate subclinical inflammatory states, which may reflect vascular inflammation.

Клинико – лабораторный консилиум.

Научно-практический журнал. 2008, 2, (21), с.37-48.