

Клініко-прогностичне значення С-реактивного протеїну в умовах розвитку стабільної стенокардії напруги в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень II–III стадій

С. Я. Доценко^{1D,E,F}, О. О. Крайдашенко^{1D}*^{A,B,C,D}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – оцінювання клініко-прогностичного значення порушення рівня експресії С-реактивного протеїну при стабільній стенокардії напруги II–III функціонального класу на тлі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) II–III стадій.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 122 особи, яких поділили на 4 клінічні групи: 1 група – 30 пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), стабільною стенокардією напруги II–III функціонального класу, середній вік – $56,93 \pm 1,25$ року, співвідношення чоловіки / жінки – 86,67 % / 13,33 %; 2 група – 30 хворих на ХОЗЛ II–III стадій, середній вік – $57,99 \pm 1,12$ року, співвідношення чоловіки / жінки – 80,0 % / 20,0 %; 3 група – 40 обстежених із ІХС + ХОЗЛ, середній вік – $56,48 \pm 1,16$ року; співвідношення чоловіки / жінки – 76,92 % / 23,08 %; 4 група – 22 практично здорових осіб, середній вік – $54,37 \pm 1,84$ року, співвідношення чоловіки / жінки – 77,50 % / 22,50 %.

Результати. У групі ІХС та ІХС + ХОЗЛ виявили достовірні кореляційні зв'язки між рівнем С-реактивного білка (СРБ) та тропоніном I ($r = +0,71$ та $r = +0,82$, $p < 0,01$ для обох пар). Отже, при елевачії рівня експресії СРБ відбувається виразніше підвищення рівня кардіоспецифічних білків (тропонін I), що може свідчити про пошкодження міокарда.

Визначили позитивну асоціацію між рівнем СРБ і бальним показником шкали САТ у групах ХОЗЛ та ІХС + ХОЗЛ ($r = +0,65$ та $r = +0,73$ відповідно, $p < 0,05$), що свідчить про достовірний зв'язок між процесами системного запалення та динамікою суб'єктивного стану пацієнта, яка зумовлена передусім тяжкістю вентиляційно-респіраторних порушень і легеневої обструкції.

Відносний ризик погіршення кардіореспіраторної витривалості (за даними 6MWD) у пацієнтів із високим рівнем СРБ (>6 мг/л) майже в 13 разів вищий (EER 80,0 % CER 6,25 %, RR = 12,8 при 95 % ДІ, який становив 1,87–87,56, $p < 0,001$), при цьому відношення шансів становило 60 (OR = 60,0 при 4,69–767,85 ДІ, $p < 0,001$), порівняно з хворими із рівнем СРБ <6 мг/л. Це свідчить про важливе патогенетичне значення прогресування системних запальних процесів у розвитку негативного прогнозу ІХС на тлі ХОЗЛ.

Висновки. Визначення рівня СРБ необхідне не тільки для загального моніторингу активності запальних процесів у хворих на ХОЗЛ із кардіальною коморбідністю, його можна вважати прогностичним предиктором під час оцінювання ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень при ІХС на тлі ХОЗЛ.

Ключові слова:

стенокардія напруги, хронічне обструктивне захворювання легень, С-реактивний білок, запалення, тропонін I, прогноз.

Запорізький медичний журнал.
2023. Т. 25, № 5(140).
С. 395-402

*E-mail:
Sashko_kr@ukr.net

Clinical and prognostic significance of C-reactive protein in the conditions of stable angina pectoris in combination with chronic obstructive pulmonary disease stage II–III

S. Ya. Dotsenko, O. O. Kraidashenko

The aim of the study: to evaluate the clinical and prognostic value of the altered C-reactive protein expression level in functional class II–III stable angina pectoris combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) stage II–III.

Materials and methods. In accordance with the goal of the study, 122 individuals were examined being assigned to 4 clinical groups: Group 1 – 30 patients with ischemic heart disease (IHD, functional class II–III stable angina pectoris, mean age 56.93 ± 1.25 years; male / female ratio 86.67 % / 13.33 %); Group 2 – 30 patients with COPD stage II–III (mean age 57.99 ± 1.12 years; male / female ratio 80.0 % / 20.0 %); Group 3 – 40 patients with IHD + COPD (mean age 56.48 ± 1.16 years; male / female ratio 76.92 / 23.08 %) and Group 4 – 22 apparently healthy individuals (mean age 54.37 ± 1.84 years old, male / female ratio 77.50 % / 22.50 %).

Results. Significant correlations have been found between the level of C-reactive protein (CRP) and troponin I ($r = +0.71$ and $r = +0.82$, $p < 0.01$ for both pairs) in IHD and IHD + COPD groups. When the level of CRP expression was elevated, a clear increase in the level of cardiospecific proteins (troponin I) was seen, which could indicate a damage to the myocardium.

A positive association was found between the CRP level and the CAT scale score in COPD and IHD+COPD groups ($r = +0.65$ and $r = +0.73$, respectively, $p < 0.05$) indicating a significant association between the processes of systemic inflammation and the dynamics of a patient's subjective condition, caused mainly by the severity of ventilatory and respiratory disorders and pulmonary obstruction.

The relative risk for cardiorespiratory fitness impairment (according to 6MWD) in patients with a high level of CRP (>6 mg/L) was almost 13 times higher (EER 80.0 % CER 6.25 %, RR = 12.8 at 95 % CI, which was 1.87–87.56, $p < 0.001$), while the odds ratio

Key words:

angina pectoris, chronic obstructive pulmonary disease, C-reactive protein, inflammation, troponin I, prognosis.

Zaporozhye medical journal,
2023. 25(5), 395-402

was 60 (OR = 60.0 with CI 4.69–767.85, $p < 0.001$), compared to patients with a CRP level < 6 mg/L, indicating systemic inflammatory process progression in the development of a negative prognosis of IHD combined with COPD.

Conclusions. The study and examination of the CRP level is necessary as a prognostic predictor for assessing the risk for developing cardiovascular complications in IHD combined with COPD.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – поширений прояв атеросклерозу, що характеризується високим відсотком захворюваності та смертності у світі. Поширеність ІХС серед дорослого населення України визначена на рівні 8834,1 на 100 тисяч населення, а в структурі смертності від усіх хвороб системи кровообігу ІХС посідає перше місце (69 %); серед осіб працездатного віку поширеність ІХС становить 10 % [1]. Захворюваність на цю патологію сягає 2 %.

Підтверджено, що запальні механізми відіграють важливу роль у всіх фазах атерогенезу та розвитку ІХС – від утворення жирових смуг до гострої коронарної події внаслідок розриву вразливої бляшки [2].

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – поширене респіраторне захворювання, що характеризується стійкими інфламаторними симптомами й обмеженням прохідності дихальних шляхів, асоціюється з підвищеною запальною відповіддю на дію шкідливих часток і газів. Поширеність ХОЗЛ в Україні становить 2969,1 на 100 тис. дорослого населення, тобто 2,9 %. Втім, останні дослідження свідчать, що цей показник значно вищий – від 8 % до 22 % осіб віком понад 40 років хворіють на ХОЗЛ [3].

Враховуючи істотну поширеність ІХС, зокрема стенокардії напруги, та ХОЗЛ у світі та Україні, а також наявність численних спільних факторів ризику, закономерно прогнозувати високу частоту поєднання цих патологічних станів, особливо в пацієнтів старших вікових груп [4]. У пацієнтів з ІХС наявність супутнього ХОЗЛ модифікує розвиток основного захворювання та спричиняє його тяжчий перебіг.

С-реактивний білок (СРБ) – основний білок гострої фази, концентрація якого може збільшуватися більш ніж у 1000 разів при тяжких запальних станах. СРБ людини – пентамірний білок, що складається з п'яти ідентичних нековалентно пов'язаних субодиниць із 206 амінокислотних залишків (молекулярною маса – ~23 кДа). СРБ зв'язується з фосфохоліном (PCh, phosphocholine) Ca^{2+} -залежним способом. Розрізняють п'ять сайтів зв'язування PCh, по одному на кожній субодиниці. Кожна субодиниця зв'язує два іони Ca^{2+} . Коли СРБ зв'язується з лігандом, що містить PCh, він активує класичний шлях комплементу [5].

СРБ є багатofункціональним компонентом вродженого захисного механізму людини. На мишачих моделях пневмококової інфекції показано, що трансгенний або пасивно введений СРБ людини захищає від летальної інфекції *S. pneumoniae*. Подібним чином СРБ може бути атеропротекторною молекулою, як показано за допомогою використання трансгенного СРБ на тваринних моделях атеросклерозу. Встановили, що СРБ відкладається в місцях запалення, і це вказує на наявність неприродного СРБ *in vivo*. Функції СРБ у місцях запалення остаточно не визначено. Втім, припустили: структурна зміна СРБ і зсув, що виникає в результаті, від функції розпізнавання ліганду СРБ у його нативній конформації до іншої функції розпізнавання ліганду в його ненативній конформації відбувається в місцях запалення [6].

Ступінь, до якого рівень СРБ у крові підвищується понад 10 мкг/мл, використовували для диференційної діагностики окремих захворювань. Наприклад, рівень СРБ підвищується більш виражено при ревматоїдному артриті порівняно з системним вовчаком. Вищий рівень СРБ також частіше визначають при бактеріальних інфекціях, ніж при вірусних, що допомагає під час призначення антибіотикотерапії. Рівні СРБ підвищені під час гострого бронхіту порівняно з епізодами астми. Найголовніше, що чим складніше пошкодження тканин і більш стимульована запальна відповідь, тим вищі рівні СРБ. Повідомляли, що вищі показники СРБ корелюють із гіршим прогнозом при будь-якому захворюванні, де оцінювали цей параметр. Підсумовуючи дані щодо зв'язку рівнів СРБ у крові з пошкодженням тканин, а не запаленням, зробили висновок: СРБ > 50 – 100 мкг/мл вказує на пошкодження тканин, яке є настільки складним, що загрожує життю [7].

Запалення відіграє важливу роль у патогенезі серцево-судинних і легеневих захворювань, атеросклерозу та нестабільності бляшок. Моноцити / макрофаги вважають ключовими промоторами гострих і хронічних запальних реакцій. Високі рівні СРБ пов'язані з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань. Спільна локалізація СРБ і макрофагів виявлена в атеросклеротичній бляшці людини на пізній стадії. Механічний зв'язок між СРБ, серцево-судинними подіями та атеросклерозом оцінювали у багатьох дослідженнях. Втім, досі немає достатнього масиву даних *in vivo*, що могли б підтвердити прозапальні ефекти СРБ [8].

СРБ є не тільки маркером ризику судинних подій, але й безпосередньо бере участь у механізмах, що призводять до ремоделювання та дестабілізації атеросклеротичної бляшки. Препарат аторвастатин – потенційний терапевтичний засіб для запобігання таким подіям. Дослідили вплив СРБ на MMP-1, 2, 9 та експресію гена їхнього тканинного інгібітора (TIMP-1) у моноцитарній клітинній лінії THP-1 [9]. Специфічні інгібітори мітоген-активованої протеїн-кінази (ERK, p38 і JNK) використано для з'ясування залучених сигнальних шляхів. Вплив аторвастатину на експресію генів визначали за наявності СРБ, експерименти здійснили залежно від часу та дози. Результати показали, що обробка клітин THP-1 100 мкг CRP/мл/10⁶ клітин протягом 24 годин істотно посилювала експресію генів MMP і TIMP-1. СРБ посилював експресію цих генів через FcγRII та використовував сигнальний шлях ERK для трансдукції сигналів. Аторвастатин міг значно послабити експресію MMP, що спричинена СРБ, і суттєво підвищити експресію гена TIMP-1 [10,11].

Продовження дослідження потребує активність маркерів запального процесу, зокрема СРБ, у пацієнтів із ХОЗЛ, що поєднана з ІХС, як потенційних предикторів оцінювання, прогнозу клінічного перебігу й ризику розвитку ускладнень цієї поширеної коморбідної патології.

Мета роботи

Оцінювання клініко-прогностичного значення порушення рівня експресії С-реактивного протеїну при стабільній стенокардії напруги II–III функціонального класу на тлі хронічного обструктивного захворювання легень II–III стадій.

Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням перебували 122 особи, яких поділили на 4 клінічні групи: 1 група – 30 пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), стабільна стенокардія напруги II–III функціонального класу, середній вік – $56,93 \pm 1,25$ року, співвідношення чоловіки / жінки – 86,67 % / 13,33 %; 2 група – 30 хворих на ХОЗЛ II–III стадій, середній вік – $57,99 \pm 1,12$ року, співвідношення чоловіки / жінки – 80,0 % / 20,0 %; 3 група – 40 обстежених із ІХС + ХОЗЛ, середній вік – $56,48 \pm 1,16$ року; співвідношення чоловіки / жінки – 76,92 % / 23,08 %; 4 група – 22 практично здорових осіб, середній вік – $54,37 \pm 1,84$ року, співвідношення чоловіки / жінки – 77,50 % / 22,50 %. Усі групи зіставні за статтю пацієнтів та їхніми демографічними показниками.

Порівняльний аналіз стажу, початкового віку й анамнезу куріння у групах 2 і 3 не показав вірогідної різниці.

Критерії залучення: наявність письмової інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні; вік від 40 до 70 років, незалежно від статі, встановлений діагноз ІХС, стабільна стенокардія напруги II–III ФК (підтверджена за медичною документацією, клініко-інструментальними даними хворого, зокрема наявністю ангиографічних змін коронарних артерій або оперативного втручання / процедур реоваскуляризації міокарда); наявність ХОЗЛ II–III стадій (GOLD 2014, після проби з бронхолітиком короткої дії $\text{ОФВ}_1 \geq 30\%$ і $\leq 80\%$, $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ} < 0,7$ (70 %), оцінені через 20 хвилин після інгаляції 400 мкг салбутамолу); відсутність протипоказань для призначення β -адреноблокаторів, антиагрегантів, статинів. У дослідження залучали пацієнтів, схема лікування або стан яких можуть залишатися стабільними протягом усього періоду участі в дослідженні.

Критерії виключення пацієнтів із дослідження: вагітність, лактація; діагностовані гострий гепатит, гострий пієлонефрит, нестабільна стенокардія; інфаркт міокарда в анамнезі; гострі порушення мозкового кровообігу в анамнезі; наявність клінічно значущої патології клапанного апарату серця, атривентрикулярної блокади II–III ступенів, кардіоміопатій, виражених порушень серцевого ритму, онкологічних захворювань, а також клінічно значущої патології або відхилень лабораторних показників, що можуть вплинути на результати дослідження; виявлені будь-які інші супутні декомпенсовані захворювання або гострі стани, які можуть вплинути на результати; приймання будь-яких лікарських засобів, що впливають на метаболізм міокарда, протягом 1 місяця до залучення в дослідження; необхідність супутнього призначення лікарських засобів, не рекомендованих під час дослідження; участь у будь-якому іншому клінічному випробуванні.

Діагностику ХОЗЛ, визначення її стадії та ступеня тяжкості здійснили за критеріями міжнародної програми «Глобальна ініціатива з ХОЗЛ (GOLD, 2022)». Хворі, які брали участь у дослідженні, мали здебільшого ХОЗЛ

середнього та тяжкого ступенів (згідно з GOLD і наказом МОЗ України від 12.03.2007 № 128). Для стенокардії напруження визначали I–IV функціональні класи за класифікацією Канадської асоціації кардіологів.

Анамнез куріння та індекс пачко-років обчислювали за формулою: число викурених цигарок на день \times кількість років / 20.

Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки передбачало оглядову рентгенографію легень у двох проєкціях на апараті TOSHIBA RADREX MRAD-A 50S.

Функцію зовнішнього дихання визначали за стандартною методикою на спірографічному апараті «СПІРОКОМ», використовуючи програмне забезпечення, відповідно до рекомендацій Американської торакальної та Європейської респіраторної спілнот. Оцінювали об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ, %), співвідношення об'єму форсованого видиху за першу секунду до форсованої життєвої ємності легень (ОФВ1 / ФЖЄЛ), хвилинний об'єм дихання, життєву ємність легень, максимальну об'ємну швидкість (МОШ 25 %, 50 %, 75 %). Зворотність бронхіальної обструкції розраховували стандартним методом до видиху салбутамолу і після 10 хвилин.

Усі хворі отримували терапію діагностованих захворювань за чинними стандартами з персоналізованим визначенням препаратів.

Пацієнтам здійснили тест 6-хвилинної ходьби (6MWD). Мета тесту – оцінювання толерантності до фізичних навантажень, стратифікація ризику, визначення ФК стабільної ІХС. Тест 6MWD провели вранці, не раніше, ніж через 4 години після сніданку. Пацієнтам рекомендували обмежити фізичні навантаження та не курити впродовж 2 годин до початку тесту, вдягнути зручний одяг і взуття. Артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень і SpO_2 визначали до початку ходьби та після тесту – на 2 і 10 хвилинах. Після цього заповнювали протокол тесту 6MWD, пацієнт визначав індивідуальне сприйняття навантаження за шкалою Борга (від 0 до 10 балів) [12].

Враховуючи коморбідність нозологій, що дослідили, оцінювали кардіореспіраторну витривалість, яка показує здатність організму витримувати фізичне навантаження та тісно пов'язана з функціонуванням кардіоваскулярної та дихальної систем. Низький рівень кардіореспіраторної витривалості зафіксували, коли пройдена дистанція менша ніж 300 м або менше за 50 % порівняно з очікуваною відстанню здорового пацієнта з аналогічними демографічними показниками, а також коли визначали диспное за шкалою Борга понад 5 балів. Аналіз результатів досліджень останніх десятиліть показав: низький рівень кардіореспіраторної витривалості асоціюється з підвищенням ризику серцево-судинних захворювань і смертності від усіх причин [13].

Для кількісного оцінювання самопочуття хворого та тяжкості перебігу ХОЗЛ використали опитувальник САТ-тест (COPD Assessment Test). САТ-тест складається з 8 запитань, що об'єктивно характеризують захворювання незалежно від статі пацієнта, країни проживання, стадії захворювання, описують основні симптоми та відчуття: кашель, мокротиння, відчуття стиснення в грудній клітці, задишку під час підйому сходами, рівень активності

Таблиця 1. Рівень СРБ у сироватці крові обстежених осіб, $M \pm m$

Показник, одиниці вимірювання	Група 1, ІХС (n = 30)	Група 2, ХОЗЛ (n = 30)	Група 3, ІХС + ХОЗЛ (n = 40)	Група 4, практично здорові (n = 22)	Величина відмінностей		
					2 vs. 1	3 vs. 1	3 vs. 2
СРБ, мг/л	1,48 ± 0,44 (0,60–2,36)*	3,78 ± 0,43 (2,90–4,65)*	5,42 ± 0,29 (4,84–6,00)*#	0,96 ± 0,21 (0,54–1,38)	155,41 %	3,7 раза*	43,39 %

*: $p < 0,05$ порівняно з групою ІХС; #: $p < 0,05$ порівняно з групою ХОЗЛ.

Таблиця 2. Величина відмінностей показників рівня СРБ у сироватці крові пацієнтів із груп дослідження порівняно з показником практично здорових осіб

ІХС vs. практично здорові особи	ХОЗЛ vs. практично здорові особи	ІХС + ХОЗЛ vs. практично здорові особи
54,17 %*	293,75 %*	354,5 %*

*: $p < 0,05$.

вдома й енергійності [14]. Кожну відповідь оцінювали за 5-бальною шкалою. Результати тесту інтерпретували так: 0–10 балів – незначний вплив на життя пацієнта, 11–20 балів – помірний, 21–30 балів – сильний, 31–40 балів – надзвичайно сильний вплив.

Концентрацію СРБ у сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням реактивів фірми BenderMedSystems (Австрія) на імуноферментному аналізаторі DIGISCAN SA400. Оптичну щільність зразків вимірювали за допомогою багатофункціонального фотометра для мікропланшета SynergyMX (BioTek, США). Вміст СРБ наводили в мг/л. Дослідження здійснили на кафедрі клінічної лабораторної діагностики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Нормальність розподілу даних оцінювали за критерієм Shapiro–Wilk (W). Результати дослідження наведено як середнє арифметичне \pm стандартна помилка репрезентативності середнього значення, 95 % довірчий інтервал. Під час аналізу результатів дослідження розраховували частоту експериментальних / виявлених подій (EER/CER) відносний ризик (RR), відношення шансів (OR) і 95 % довірчі інтервали (CI). Ступінь зв'язку між парами незалежних ознак, що наведені за кількісними шкалами, оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Пірсона (r). Результати дослідження опрацьовано з застосуванням програм SPSS 16, Microsoft Excel 2015 і Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Для всіх видів аналізу статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати

Рівні СРБ у сироватці крові пацієнтів із груп дослідження наведено у таблиці 1. Найнижчі значення маркера гострофазового запалення СРБ встановили в пацієнтів з ІХС – 1,48 \pm 0,44 мг/л; це на 155,41 % менше, ніж в пацієнтів із ХОЗЛ – 3,78 \pm 0,43 мг/л ($p < 0,05$). У групі пацієнтів із поєднаним перебігом ІХС та ХОЗЛ виявили найвищі значення цієї складової неспецифічної імунної відповіді – 5,42 \pm 0,29 мг/л, це у 3,7 раза більше щодо параметра пацієнтів з ІХС ($p < 0,05$); а також на 43,39 % більше порівняно з хворими на ХОЗЛ. Отже, коморбідний стан статистично достовірно асоціюється з вищими рівнями СРБ. Зауважимо, що СРБ (білок гострої фази альтерації та чутливий індикатор ушкодження тканин при некрозі, запаленні, травмі) у практично здорових осіб становив 0,96 \pm 0,27 мг/л.

Величини відмінностей рівнів СРБ у сироватці крові пацієнтів із груп дослідження порівняно з параметрами практично здорових осіб наведено у таблиці 2. У результаті порівняння концентрації СРБ у здорових осіб і пацієнтів з ІХС визначили різницю на рівні 54,17% ($p < 0,05$), вищі показники – у хворих на кардіальну патологію. Ще більшу різницю за рівнями СРБ встановили в пацієнтів із ХОЗЛ щодо практично здорових осіб – 293,75 % ($p < 0,05$); це свідчить про статистично достовірно вищу активність запальних процесів у пацієнтів із хронічним бронхообструктивним станом. При поєднаному перебігу ІХС і ХОЗЛ рівень неспецифічного маркера запального процесу збільшився в 5,6 раза порівняно з параметром відносно здорових людей, відповідав інтервалу статистично значущих результатів ($p < 0,05$).

Найчастіше концентрація СРБ корелювала з активністю та поширеністю запального процесу. Зміна концентрації СРБ відбиває динаміку запального процесу, а нормалізація показників свідчить про припинення або суттєве пригнічення активності запалення. Визначення СРБ може бути корисним для моніторингу перебігу й успішності лікування захворювань, а також для оцінювання прогнозу. Підвищення концентрації гострофазового протеїну – прогностичний фактор виникнення серцево-судинних подій. СРБ може бути незалежним прогностичним фактором або тільки маркером запалення та тромбозу [9,10]. Найвищу концентрацію СРБ визначають у хворих із супутніми серцево-судинними факторами ризику та легеневою патологією. Активацію розвитку інфламаторних процесів при ІХС на тлі респіраторно-вентиляційних порушень, імовірно, можна пояснити взаємним потенціюванням низки патофізіологічних механізмів, включаючи цитокинову активацію на тлі циркуляторно-гіпоксичного синдрому. В умовах коморбідності ІХС і бронхообструктивної патології це може додатково інтенсифікувати процеси атерогенезу та тромбозу, спричиняючи дестабілізацію, прогресування ІХС і негативно детермінуючи прогноз хворих при поєднаній патології.

У групах пацієнтів з ІХС та ІХС + ХОЗЛ встановили достовірні кореляційні зв'язки між сироватковою концентрацією СРБ і тропоніном I ($r = +0,71$ та $r = +0,82$, $p < 0,01$ для обох пар). Зробили висновок, що при елевації рівня експресії СРБ відбувається виразніше підвищення рівня кардіоспецифічних білків (тропонін I). Це може свідчити про невеликі пошкодження міокарда (без клінічних симптомів та ознак ураження серця, що виявлені інструментально) та підвищений ризик дестабілізації ІХС.

Виявили позитивну асоціацію між рівнем СРБ і бальним показником за шкалою CAT у групах пацієнтів із ХОЗЛ і ХОЗЛ + ІХС ($r = +0,65$ та $r = +0,73$ відповідно, $p < 0,05$). Цей кореляційний односпрямований зв'язок середньої сили свідчить про наявність статистично значущої асоціації між процесами системного запалення та динамікою суб'єктивного стану пацієнта, що зумовлена передусім тяжкістю вентиляційно-респіраторних порушень і легеневої обструкції.

Зауважимо, що відносний ризик погіршення кардіореспіраторної витривалості (за даними 6MWD) у пацієнтів із високим рівнем СРБ (>6 мг/л) майже в 13 разів вищий (EER 80,0 % CER 6,25 %, RR = 12,8 при 95 % ДІ, що становив 1,87–87,56, $p < 0,001$), при цьому відношення шансів становило 60 (OR = 60,0 при 4,69–767,85 ДІ, $p < 0,001$), порівняно з хворими із рівнем СРБ <6 мг/л. Це свідчить про важливе патогенетичне значення прогресування системних запальних процесів у розвитку негативного прогнозу ІХС на тлі ХОЗЛ, а показник СРБ можна статистично обґрунтовано вважати інформативним предиктором несприятливого перебігу ІХС на тлі ХОЗЛ.

Обговорення

Результати, що одержали, узгоджуються з даними сучасної фахової літератури, де показано: рівні СРБ у крові помітно змінюються протягом кількох годин або днів після будь-якої події, яка включає патологію, що пошкоджує тканини.

Хоча лабораторні методи, що використовують для встановлення початкових рівнів, мають певну варіабельність, виявили: у здорових осіб рівень СРБ у крові становить 1–3 мг/мл. У відповідь на ураження тканин рівень СРБ у крові зростає протягом 6–48 годин до рівнів, що загалом залежать від ступеня альтерації клітин. Оскільки запалення – природна захисна реакція організму на руйнування тканин, історично рівень СРБ діагностично асоціювався з запаленням. Більш прямолінійно рівні СРБ змінюються у відповідь на наявність і ступінь пошкодження тканини, що, своєю чергою, активує гостру фазу запальної відповіді на травму. Гостре запалення, що виникає протягом кількох хвилин або годин після пошкодження тканини, зазвичай вважають сприятливим щодо захисної реакції організму. Хронічне запалення, що може тривати днями, тижнями, місяцями або роками, може спричинити пошкодження та руйнування здорових тканин, послаблення захисних сил організму та проблемної реакції на біль.

Це розрізнення є актуальним для обговорення ролі СРБ, оскільки тепер відомо, що він існує принаймні у двох ізомерних структурних формах із протилежною дією на запальну відповідь. Ізоформа СРБ, яку розпізнають і вимірюють у крові, – високорозчинний, нековалентно пов'язаний циклічний пентамер (рСРБ). Нещодавно показано, що рСРБ має слабку протизапальну біоактивність. Втім, коли пентамер змушують дисоціювати на окремі субодиниці, він зазнає непротеолітичної, суттєвої конформаційної зміни на структурно, антигенно та біологічно відмінну молекулу, що описана як модифікований мономерний СРБ (mСРБ). mСРБ – ізоформа, що існує короткий час, із потужною прозапальною активністю

підсилення гострої фази, що пов'язана з найбільш ранніми фазами гострого запалення [15]. рСРБ – субстрат для утворення mСРБ. У локальних місцях пошкодження тканини рСРБ можна індукувати до перетворення на mСРБ шляхом зв'язування та взаємодії з мембранними ліпідами, спочатку використовуючи його кальційзалежну специфічність зв'язування для лігандів, що експресують фосфохолін (ФХ). Мембранні групи ФХ найбільш доступні для зв'язування рСРБ після того, як фосфоліпаза А2 відщеплює ацильний ланцюг від фосфоліпиду, утворюючи детергентний ліпід, моноацил (Lyso)-ФХ. Зв'язаний із мембраною рСРБ поєднується з аполярними ділянками мембрани, що сприяє біохімічній енергії, необхідній для дисоціації пентамера. Крім того, структурна зміна кожної субодиниці СРБ, що супроводжує взаємодію з мембраною, відкриває новий сайт зв'язування (лише експресований на ізоформі mСРБ) для холестерину, який міститься в ліпідних плотах, мембранних мікродоменах, що регулюють клітинні сигнальні шляхи, важливі для здоров'я та захворювання [16].

З часу публікації першого епідеміологічного дослідження, де описано зв'язок між підвищеними рівнями СРБ і більшим ризиком розвитку ІХС, здійснили понад 50 досліджень. У метааналізі 22 досліджень, що загалом включали 7068 випадків ІХС із середнім періодом спостереження 12 років, встановили загальне співвідношення шансів 1,58 (95 % довірчий інтервал, 1,48–1,68) у пацієнтів зі значеннями у верхній третині порівняно з нижньою третьою вихідного рівня концентрації СРБ. Ці результати збігаються з даними субаналізу чотирьох найбільших досліджень із залученням 4107 випадків ІХС, де встановлено співвідношення шансів 1,49 (95 % довірчий інтервал, 1,37–1,62). Згодом опубліковано ще один метааналіз, який включав 23 дослідження з 8 останніми статтями, де наведено загальне співвідношення шансів 1,60 (95 % довірчий інтервал, 1,43–1,78) шляхом порівняння рівнів СРБ $<1,0$ мл/дл проти $>3,0$ мл/дл; не встановлено вірогідної різниці з результатами досліджень, що опубліковані раніше [17].

Встановлено, що рівні СРБ можна застосувати для перекласифікації суб'єктів, які потрапляють у категорію середнього ризику ІХС, запропоновано шкалу ризику за Рейнольдсом для чоловіків і жінок. Оцінки підвищили точність клінічних алгоритмів для прогнозування глобального серцево-судинного ризику, що перекласифікували суб'єктів із проміжним ризиком у категорії вищого або нижчого ризику. Пізніше визначили інший бал, що ґрунтується на рівнях СРБ, продуктів розпаду фібрину та білка теплового шоку 70 як предикторів майбутнього ризику смерті та інфаркту міокарда в пацієнтів із припущенням про наявність ІХС або діагностованою ІХС [18]. У нашому дослідженні підтверджено теорію щодо важливого патогенетичного значення прогресування системних запальних процесів у розвитку негативного прогнозу ІХС на тлі ХОЗЛ, зокрема ризик погіршення кардіореспіраторної витривалості (за даними 6MWD) у пацієнтів із високим рівнем СРБ.

Дослідження статинотерапії, де порівнювали помірну (40 мг правастатину на добу) й інтенсивну (80 мг аторвастатину на добу) терапію статинами в пацієнтів із ІХС, показало: зниження рівня СРБ під час лікування статинами незалежно та значущо корелює з прогресу-

ванням атеросклерозу. У дослідженні JUPITER взяли участь 17 802 особи без серцево-судинних захворювань. Усі учасники мали рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) нижче ніж 130 мг/дл, але рівні СРБ перевищували 2 мг/дл. Суб'єктам випадковим чином призначили розувастатин у дозі 20 мг на добу або плацебо. Випробування зупинили достроково, оскільки проміжні результати відповідали заздалегідь визначеним критеріям припинення дослідження. Так, встановили 44 % зниження первинної кінцевої точки дослідження всіх судинних подій. Частота плацебо-подій у цьому дослідженні свідчить, що підвищені рівні СРБ мають високий судинний ризик, навіть якщо рівні ЛПНЩ відповідають рекомендованим інтервалам. Це відповідає результатам метааналізів досліджень СРБ та ІХС, що наведені [19].

Ні метааналіз, ані дослідження JUPITER не дали відповіді на запитання про те, чи СРБ є причиною ІХС, чи маркером запалення, відомим патофізіологічним механізмом атеросклерозу. Втім, кілька нещодавніх досліджень показали значний внесок СРБ у прогнозування коронарного ризику незалежно від традиційної Фремінгемської шкали ризику. Тому його наводять у клінічних рекомендаціях щодо заходів первинної профілактики [20]. За результатами нашого дослідження, показник СРБ можна статистично обґрунтовано вважати інформативним предиктором несприятливого сценарію ІХС на тлі ХОЗЛ.

Гострі коронарні синдроми (ГКС) характеризуються активацією системних і місцевих медіаторів запалення. Зв'язок між цими розчинними запальними маркерами та їхньою асоціацією з маркерами некрозу міокарда вивчено недостатньо. Здійснили дослідження для оцінювання зв'язку системних рівнів MMP-9 і TIMP-1 із СРБ, інтерлейкіном-6 і тропоніном I сироватки крові пацієнтів, які госпіталізовані з ГКС. Сироваткові концентрації цих маркерів запалення проаналізували в 53 пацієнтів із нестабільною стенокардією (НС), 15 осіб з інфарктом міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI) протягом 48 годин після надходження, а також у 34 пацієнтів зі стабільною ІХС. Порівняно з пацієнтами зі стабільною стенокардією, в пацієнтів із ГКС виявили підвищений рівень MMP-9 ($p = 0,04$), СРБ ($p < 0,001$) та IL-6 ($p = 0,001$), але не TIMP-1 ($p = 0,55$). Порівняно з пацієнтами з НС, пацієнти з NSTEMI також мали вищі рівні IL-6 ($p < 0,001$), СРБ ($p = 0,002$) і MMP-9 ($p = 0,05$). У пацієнтів із ГКС рівень медіаторів запалення, включаючи MMP-9, СРБ та IL-6, значно підвищений, особливо у зв'язку з сироватковим тропоніном I [21]. Системні та місцеві маркери запальної активності можуть бути безпосередньо пов'язані з ураженням міокарда. Результати, що встановили у нашому дослідженні, показали: у пацієнтів з ІХС та ІХС + ХОЗЛ встановлено достовірні кореляційні зв'язки між концентрацією СРБ і тропоніном I. Отже, при елевації рівня експресії СРБ відбувається підвищення рівня кардіоспецифічних білків, що свідчить про пошкодження міокарда.

СРБ наявний в атеросклеротичних бляшках і, вочевидь, спричиняє атерогенез. СРБ в атеросклеротичних ураженнях людини локалізується разом з окисненим ліпопротеїном низької щільності (OxLDL) і макрофагами. Виявили зв'язок матричної металопротеїнази-9

(MMP-9) та розриву бляшки. СРБ зумовлює захоплення OxLDL та індукцію MMP *in vitro*. Втім, вони не були досліджені *in vivo*. Вивчали вплив СРБ на поглинання OxLDL і продукування MMP-9 *in vivo* у щурів Wistar. Встановили, що СРБ значно збільшив поглинання OxLDL в перитонеальних макрофагах і макрофагах стерильного мішка порівняно з сироватковим альбуміном людини (huSA) [22]. СРБ також істотно збільшив внутрішньоклітинне накопичення ефіру холестерину порівняно з huSA. Підвищене поглинання OxLDL СРБ пригнічували попередньою обробкою антитілами до CD32, CD64, CD36 і фукоїдину, що свідчить про поглинання як рецепторами-аццепторами, так і рецепторами Fc-γ. Крім того, лікування СРБ збільшило активність MMP-9 у макрофагах порівняно з huSA, який був скасований інгібіторами p38 мітоген-активованої протеїнкінази, позаклітинної сигнал-регульованої кінази (ERK) і ядерного фактора (NF)-κB, але не Jun N-термінальної кінази (JNK) перед лікуванням СРБ людини. Оскільки поглинання OxLDL макрофагами сприяє утворенню пінистих клітин, а вивільнення MMP спричиняє нестабільність бляшок, це дослідження дає нові *in vivo* докази щодо ролі СРБ в атеросклерозі [23].

Повідомляли, що індуктор позаклітинної матричної металопротеїнази (EMMPRIN) і MMP-9 експресуються в багатій на макрофаги ділянці коронарної атеросклеротичної бляшки людини. Вивчали вплив СРБ на активацію макрофагів для експресії EMMPRIN і MMP-9 *in vitro* та пригнічення його статинами. Перитонеальні макрофаги щурів збирали за допомогою перитонеального лаважу й інкубували з СРБ чи без нього. При 5 мкг/мл СРБ збільшив експресію гена EMMPRIN щодо GAPDH, виміряну за допомогою RT-PCR, у 1,67 ± 0,07 раза через 24 години, 1,85 ± 0,49 раза через 48 годин ($p < 0,05$) [24]. Експресія гена MMP-9 за наявності СРБ при 5 мкг/мл супроводжувалася збільшенням у 1,36 ± 0,11 раза через 24 години, в 3,95 ± 0,81 раза через 48 годин ($p < 0,05$). СРБ при 5 мкг/мл протягом 48 годин шестеро підвищував активність MMP-9, що виміряно за допомогою зимографії, без впливу на тканинний інгібітор металопротеїнази-1. Кип'ятіння СРБ при 5 мкг/мл протягом 48 годин не впливало на активність MMP-9. Флувастатин блокував індуковане СРБ підвищення експресії та активності EMMPRIN і MMP-9. Діфеніленіодоній, інгібітор НАДФН-оксидази, мав аналогічний вплив на активність MMP-9. Флувастатин пригнічував індуковане СРБ підвищення рівнів 8-епі-простагландину F(2α) у стані середовища [25]. Отже, СРБ – активатор макрофагів для посилення експресії EMMPRIN і MMP-9. Флувастатин пригнічує їх, імовірно, внаслідок антиоксидантного ефекту.

У нашому дослідженні встановили статистично значущий зв'язок між елевацією СРБ і динамікою суб'єктивного стану пацієнта, що зумовлена передусім тяжкістю вентиляційно-респіраторних порушень і легеневої обструкції. Тому цей лабораторний показник можна використовувати в клінічній практиці для корекції терапевтичних схем пацієнтів. Схожі дані отримано в результаті рандомізованого контрольованого дослідження PACE. Так, автори виявили: стратегія введення масового тесту на СРБ (CRP-POCT) у пацієнтів із ХОЗЛ призвела до 20 % зниження споживання антибіотиків, як повідомляли пацієнти, протягом 4 тижнів після консуль-

тацій з приводу загострення ХОЗЛ у рамках первинної медичної допомоги.

Розуміння передбачуваної цінності СРБ для клініцистів і пацієнтів, потенційних механізмів, а також виявлення перешкод і факторів, що сприяють його використанню, є край важливим для визначення перспектив щодо впровадження цього тесту. Встановили, що СРБ має високий потенціал до використання під час лікування ХОЗЛ у загальній практиці, підвищуючи впевненість клініциста, зменшуючи невизначеність рішень, а також як інструмент для полегшення спілкування та навчання пацієнтів. Лікарі первинної та вторинної ланки мають потенційну можливість до розширення використання СРБ у рутинному лікуванні загострень ХОЗЛ [26].

Висновки

1. У хворих на стабільну стенокардію напруги ІІ–ІІІ ФК у поєднанні з ХОЗЛ ІІ–ІІІ стадій встановили достовірно вищі рівні СРБ порівняно з групою пацієнтів із ІХС (у 3,7 раза), з ХОЗЛ (на 43,39 %) та практично здоровими особами (у 5,6 раза) ($p < 0,05$).

2. У групах пацієнтів з ІХС та ІХС, що коморбідна з ХОЗЛ, виявлено пряму кореляційну залежність рівня СРБ і тропоніну І ($r = +0,71$ та $r = +0,82$ відповідно, $p < 0,01$). Це може бути свідченням асоціації високої експресії СРБ із виразнішим ушкодженням міокарда.

3. Виявлений у групах ХОЗЛ і стабільної стенокардії напруги позитивний кореляційний зв'язок рівня СРБ і бального показника за шкалою САТ ($r = +0,65$ та $r = +0,73$ відповідно, $p < 0,05$) показує достовірний зв'язок системного запального процесу та суб'єктивного стану пацієнта, що зумовлена передусім тяжкістю вентиляційно-респіраторних порушень і бронхо-легеневої обструкції.

4. Відносний ризик погіршення кардіореспіраторної витривалості (за даними 6MWD) у пацієнтів із високим рівнем СРБ (>6 мг/л) порівняно зі значеннями СРБ <6 мг/л майже в 13 разів вищий (EER 80,0 % CER 6,25 %, RR = 12,8 при 95 % ДІ, що становив 1,87–87,56, $p < 0,001$). Показник відношення шансів становив 60 (OR = 60,0 при 4,69–767,85 ДІ, $p < 0,001$). Це свідчить про важливе патогенетичне значення прогресування системних запальних процесів у розвитку негативного прогнозу ІХС на тлі ХОЗЛ.

5. Дослідження рівня СРБ доцільне для моніторингу активності запальних процесів і як негативний прогностичний предиктор перебігу стабільної стенокардії напруги на тлі ХОЗЛ.

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінюванні рівня СРБ на тлі різних схем лікування осіб з ішемічною хворобою серця в коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Патогенетичні механізми взаємообтяження коморбідного перебігу деяких захворювань внутрішніх органів: клінічні, діагностичні, прогностичні аспекти та можливості оптимізації лікування», № держреєстрації 0121U112262 (2021–2025).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 04.07.2023

Після доопрацювання / Revised: 11.08.2023

Схвалено до друку / Accepted: 17.08.2023

Відомості про авторів:

Доценко С. Я., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5231-391X

Крайдашенко О. О., аспірант каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8911-3292

Information about the authors:

Dotsenko S. Ya., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kraidashenko O. O., MD, Postgraduate student of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Ministry of Health of Ukraine. (2021, December 23). Pro zatverdzhennia Unifikovanoho klinichnoho protokolu pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy "Stabilna ishemichna khvoroba sertsia" [On the approval of the Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Stable ischemic heart disease" (No. 2857)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2857282-21#n609>
- Krakhmalova, O. O., Hetman, O. A., Kharchenko, Yu. Y., & Izmaylova, O. V. (2017). Dynamika ultrazvukovykh parametriv diastolichnoi ta systolichnoi funktsii sertsia u khvorykh na KHOZL ta sputniu IKHS v zalezhnosti vid vyboru bazysnoi terapii KHOZL ta naiavnosti pulmonalnoi rehabilitatsii [Dynamics of ultrasound parameters of diastolic and systolic heart function in patients with COPD and concomitant coronary heart disease depending on the choice of basic COPD therapy and presence of pulmonary rehabilitation]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal*, (4), 30-34. [in Ukrainian].
- Ministry of Health of Ukraine. (2013, June 27). Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoriuvanni lehen [On the approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for chronic obstructive pulmonary disease (No. 555)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0555282-13?lang=en#Text>
- Pope, J. E., & Choy, E. H. (2021). C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 51(1), 219-229. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.11.005>
- Yao, Z., Zhang, Y., & Wu, H. (2019). Regulation of C-reactive protein conformation in inflammation. *Inflammation research*, 68(10), 815-823. <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01269-1>
- Pathak, A., & Agrawal, A. (2019). Evolution of C-Reactive Protein. *Frontiers in immunology*, 10, 943. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00943>
- Herwald, H., & Egesten, A. (2021). C-Reactive Protein: More than a Biomarker. *Journal of innate immunity*, 13(5), 257-258. <https://doi.org/10.1159/000519091>
- Dyer, E. M., Waterfield, T., & Baynes, H. (2019). How to use C-reactive protein. *Archives of disease in childhood. Education and practice edition*, 104(3), 150-153. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315079>
- Bogner, J. R. (2021). C-reaktives Protein (CRP): Serie Laborparameter, Folge 1 [C-reactive protein]. *MMW Fortschritte der Medizin*, 163(5), 52-53. <https://doi.org/10.1007/s15006-020-9504-0>
- Levinson, T., & Wasserman, A. (2022). C-Reactive Protein Velocity (CRPv) as a New Biomarker for the Early Detection of Acute Infection/Inflammation. *International journal of molecular sciences*, 23(15), 8100. <https://doi.org/10.3390/ijms23158100>
- Said, S., Pazoki, R., Karhunen, V., Vösa, U., Lighthart, S., Bodinier, B., Koskeridis, F., Welsh, P., Alizadeh, B. Z., Chasman, D. I., Sattar, N., Chadeau-Hyam, M., Evangelou, E., Jarvelin, M. R., Elliott, P., Tzoulaki, I., & Dehghan, A. (2022). Genetic analysis of over half a million people characterises C-reactive protein loci. *Nature communications*, 13(1), 2198. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29650-5>

12. Agarwala, P., & Salzman, S. H. (2020). Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement. *Chest*, 157(3), 603-611. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.014>
13. Ross, R., Blair, S. N., Arena, R., Church, T. S., Després, J. P., Franklin, B. A., Haskell, W. L., Kaminsky, L. A., Levine, B. D., Lavie, C. J., Myers, J., Niebauer, J., Sallis, R., Sawada, S. S., Sui, X., Wisløff, U., American Heart Association Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, ... Stroke Council (2016). Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 134(24), e653-e699. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000461>
14. Sundh, J., Ställberg, B., Lisspers, K., Kämpe, M., Janson, C., & Montgomery, S. (2016). Comparison of the COPD Assessment Test (CAT) and the Clinical COPD Questionnaire (CCQ) in a Clinical Population. *COPD*, 13(1), 57-65. <https://doi.org/10.3109/15412555.2015.1043426>
15. Pohanka, M. (2022). Diagnoses Based on C-Reactive Protein Point-of-Care Tests. *Biosensors*, 12(5), 344. <https://doi.org/10.3390/bios12050344>
16. Liu, T., Zhang, Q., Song, C., Siyin, S. T., Chen, S., Zhang, Q., Song, M., Cao, L., & Shi, H. (2022). C-reactive protein trajectories and the risk of all cancer types: A prospective cohort study. *International journal of cancer*, 151(2), 297-307. <https://doi.org/10.1002/ijc.34012>
17. Puthuchery, Z., Tadié, J. M., & Patel, J. J. (2022). C-reactive protein in immunometabolism: spared from 'paying the piper'. *Intensive care medicine*, 48(1), 103-105. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06586-w>
18. Singh, S. K., & Agrawal, A. (2019). Functionality of C-Reactive Protein for Atheroprotection. *Frontiers in immunology*, 10, 1655. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01655>
19. Friend, S. F., Nachnani, R., Powell, S. B., & Risbrough, V. B. (2022). C-Reactive Protein: Marker of risk for post-traumatic stress disorder and its potential for a mechanistic role in trauma response and recovery. *The European journal of neuroscience*, 55(9-10), 2297-2310. <https://doi.org/10.1111/ejn.15031>
20. Ullah, N., & Wu, Y. (2022). Regulation of Conformational Changes in C-reactive Protein Alters its Bioactivity. *Cell biochemistry and biophysics*, 80(4), 595-608. <https://doi.org/10.1007/s12013-022-01089-x>
21. Rajab, I. M., Hart, P. C., & Potempa, L. A. (2020). How C-Reactive Protein Structural Isoforms With Distinctive Bioactivities Affect Disease Progression. *Frontiers in immunology*, 11, 2126. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02126>
22. McFadyen, J. D., Zeller, J., Potempa, L. A., Pietersz, G. A., Eisenhardt, S. U., & Peter, K. (2020). C-Reactive Protein and Its Structural Isoforms: An Evolutionary Conserved Marker and Central Player in Inflammatory Diseases and Beyond. *Sub-cellular biochemistry*, 94, 499-520. https://doi.org/10.1007/978-3-030-41769-7_20
23. Santonocito, C., Sanfilippo, F., De Locker, I., Chiarenza, F., Giacomo, C., Njimi, H., George, S., Astuto, M., & Vincent, J. L. (2022). C-Reactive protein kinetics after cardiac surgery: A retrospective multicenter study. *Annals of cardiac anaesthesia*, 25(4), 498-504. https://doi.org/10.4103/aca.aca_141_21
24. Manolis, A. S., & Manolis, A. A. (2022). High C-Reactive Protein/Low Serum Albumin: A Hidden Villain in Cardiovascular Disease. *Angiology*, 73(9), 797-799. <https://doi.org/10.1177/00033197221120135>
25. Ngwa, D. N., & Agrawal, A. (2019). Structure-Function Relationships of C-Reactive Protein in Bacterial Infection. *Frontiers in immunology*, 10, 166. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00166>
26. Avan, A., Tavakoly Sany, S. B., Ghayour-Mobarhan, M., Rahimi, H. R., Tajfard, M., & Ferns, G. (2018). Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. *Journal of cellular physiology*, 233(11), 8508-8525. <https://doi.org/10.1002/jcp.26791>