

**Министерство Здравохранения Республики Узбекистан  
Министерство Высшего и Среднего-специального образования  
Андижанский государственный медицинский институт  
Кафедра факультетской терапии**

**Реферат на тему: Атеросклероз сосудов: высокочувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в кардиологии**

Андижан- 2017

## **Высококочувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в кардиологии**

Не будет преувеличением сказать, что С-реактивный белок (СРБ) занимает особое место среди клинико-лабораторных тестов. Это связано не только с его особыми свойствами, как острофазного реактанта, но и с длительной, приближающейся к 75-летнему юбилею, историей применения СРБ в медицинской практике, изобилующей неожиданными находками, дающими новый импульс и новую область применения этому, казалось бы хорошо известному, тесту. Одна из таких находок, значительно расширившая представления о значении СРБ для клинической практики и послужившая стимулом бурного роста интереса к анализу концентраций СРБ, и послужила поводом для настоящей публикации.

Речь идет о так называемом высококочувствительном определении концентрации СРБ (hs - high sensitivity, СРБ). Со времени первых публикаций в 1994-1997 г.г., в которых было показано, что уровень СРБ, превышающий 3 мг/л, является неблагоприятным прогностическим признаком, связанным с риском сосудистых осложнений у практически здоровых лиц и больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [3, 26], не прошло и 10 лет, однако за это время опубликованы сотни работ и проведены либо запланированы ряд крупных проспективных клинических и эпидемиологических исследований, посвященных роли hsСРБ при сердечно-сосудистых заболеваниях.

В настоящей работе мы стремились дать представление о диагностических возможностях теста hsСРБ и его месте в клинической практике, осветить методические аспекты его выполнения и показать перспективы дальнейшего применения.

### **Общие сведения и немного истории.**

С-реактивный белок известен с 1930 года, когда он был обнаружен благодаря своей способности связывать С-полисахарид пневмококка в присутствии ионов кальция. СРБ состоит из 5 негликозилированных, т.е. не содержащих

углеводного компонента, субъединиц, нековалентно связанных между собой. Благодаря такой структуре, его относят к пентраксинам. Молекулярная масса каждой субъединицы составляет 21-23 КДа, таким образом, С-реактивный белок представляет собой протеин с молекулярной массой немногим более 100 000. Синтез С-реактивного белка происходит в печени, период полувыведения составляет 12-24 (в среднем 18) часов. Главным индуктором синтеза СРБ является интерлейкин-6. Другие провоспалительные цитокины, в первую очередь, интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли- $\alpha$ , опосредованно участвуют в регуляции синтеза этого белка. В условиях воспаления синтез СРБ в печени многократно увеличивается, и подъем его концентрации в плазме/сыворотке крови обнаруживается спустя 6 и более часов после начала воспалительного заболевания либо повреждения ткани.

Благодаря тому, что концентрация СРБ при воспалении увеличивается значительно - в десятки, сотни раз, а также благодаря прямой связи между изменением уровня СРБ с тяжестью и динамикой клинических проявлений, С-реактивный белок является наиболее специфичным и чувствительным клинико-лабораторным индикатором воспаления и некроза, получившим широкое распространение при мониторинге и контроле эффективности лечения бактериальных и вирусных инфекций, хронических воспалительных, онкологических заболеваний, осложнений в хирургии и гинекологии и др.

При интерпретации результатов измерения концентрации СРБ учитывают, что для вирусных инфекций, метастазов опухолей, вялотекущих хронических и некоторых системных ревматических заболеваний характерно увеличение концентрации СРБ до 10-30 мг/л. Бактериальные инфекции, обострение некоторых хронических воспалительных заболеваний (например, ревматоидного артрита) и повреждение тканей (хирургическая операция, острый инфаркт миокарда) сопровождаются увеличением концентрации СРБ до 40-100 мг/л (иногда до 200 мг/л), а тяжелые генерализованные инфекции, ожоги сепсис – подъемами уровня СРБ до 300 мг/л и более.

Клиническое значение, рекомендации по применению и интерпретации результатов количественного анализа СРБ достаточно полно описаны в обзорах и пособиях [1, 2, 4, 7].

### **Метод высокочувствительного анализа концентрации С–реактивного белка (hs-СРБ).**

Классическими методами определения концентрации СРБ в плазме/сыворотке крови являются радиальная иммунодиффузия, иммунотурбидиметрия, нефелометрия. Повышенные концентрации СРБ, которые определяются в условиях патологии, находятся в интервале 5 – 500 мг/л и более, то есть в пределах диапазона концентраций, определяемых указанным методом. Длительное время диагностическое значение СРБ связывали именно с выявлением значений этого параметра, превышающих 5 мг/л и контролем их динамики. При концентрации СРБ менее 5 мг/л констатировали отсутствие системного воспалительного ответа, точное определение концентрации СРБ не считали клинически значимым. В 90-х годах прошлого века были разработаны и введены в клиническую практику методы анализа концентрации СРБ, а также некоторых других белков, основанные на модификации иммунотурбидиметрических и иммунонефелометрических методов: для повышения чувствительности анализа реагенты (антитела) иммобилизовали на частицах латекса. Использование связанных с латексом антител позволило увеличить чувствительность определения в несколько (примерно в 10) раз. Это означает, что нижняя граница области определения концентраций С–реактивного белка при использовании высокочувствительного метода иммунотурбидиметрии с латексным усилением составляет примерно 0,5 мг/л. Таким образом, в рутинную клиническую лабораторную практику введены наборы реагентов, позволяющие определять концентрации С–реактивного белка, которые ранее считали «следовыми», «фоновыми», «нормальными». Без преувеличения можно сказать, что новое технологическое решение -

метод иммунотурбидиметрии с латексным усилением, - позволило получить новый клиничко – лабораторный тест -hsCRP, имеющий самостоятельное значение для клинической практики.

В табл. 1 представлен сравнительный анализ hsCRP и других провоспалительных маркеров, с учетом возможности и готовности их использования для рутинного определения [15, 17]. Все представленные в таблице тесты являются индикаторами хронического вялотекущего сосудистого воспаления, но для клинического использования оптимальным является hsCRP, благодаря следующим свойствам:

Табл.1

Таблица 1. Сравнительная характеристика провоспалительных маркеров как клиничко-лабораторных тестов \*.

<b>Маркер</b>	<b>Стабильность аналита</b>	<b>Доступность для рутинного анализа наборов реагентов</b>	<b>Наличие стандартов, одобренных ВОЗ</b>	<b>Воспроизводи мость теста (коэффициент вариации)</b>
Растворимые формы молекул адгезии: Е-селектин Р- селектин, ICAM-1 VCAM-1	Нестабилен (требуется замораживание)	Ограничено	Нет	<15%
Цитокины: ИЛ-1 $\beta$ ИЛ-6 ИЛ-8 ИЛ-10 ФНО- $\alpha$	Нестабилен (требуется замораживание)	Ограничено	Есть	<15%
Маркеры острой фазы: Фибриноген	Нестабилен (требуется замораживание) Стабилен	Достаточное	Есть	<8%
		Сильно ограничено	Есть Есть	<9% <10%
		Достаточное	Есть	<3%

SAА hsСРБ Количество лейкоцитов	Стабилен Стабилен	Достаточное		
--	----------------------	-------------	--	--

\* по данным Т.А. Reason и соавт. [17]

- в отличие от короткоживущих цитокинов, для которых характерны циркадные изменения уровней, концентрация hsСРБ достаточно стабильна благодаря относительно длительному периоду полувыведения;
- метод определения hsСРБ стандартизован, имеются аттестованные ВОЗ стандарты и контрольные материалы;
- результаты определения hsСРБ в свежей, хранившейся и замороженной плазме практически не отличаются;
- методы определения просты, применимы при наблюдении за пациентами в амбулаторных условиях.

В настоящее время имеется целый спектр стандартных наборов реагентов для определения hsСРБ, часть из них зарегистрирована и доступна в нашей стране.

### **Базовый уровень С–реактивного белка.**

В современной медицинской практике этим термином обозначают концентрацию СРБ, которая стабильно выявляется у практически здоровых лиц а также у пациентов при отсутствии острого воспалительного процесса или вне обострения заболевания. Именно для определения базового уровня СРБ используют методы высокочувствительного анализа, то есть hsСРБ. Проведенные начиная с середины 90–х годов обширные проспективные эпидемиологические и клинические исследования показали, что величина базового уровня hsСРБ имеет важное практическое значение, так как она непосредственно связана с риском развития тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений – острого инфаркта миокарда и мозгового инсульта. [10, 13, 15, 19, 21, 22]

Суммируя опубликованные к настоящему времени данные о величине и значении базового уровня hsCRP, можно констатировать следующее.

□ Определение hsCRP явилось необходимой методической основой для быстро развивающихся научных и клинических исследований роли воспаления при атеросклерозе.

□ Базовый уровень CRP имеет прогностическое значение: позволяет оценить степень риска развития острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта или внезапной сердечной смерти у лиц, не страдающих сердечно – сосудистыми заболеваниями.

Данные, основанные на результатах различных исследований связи величины базового уровня CRP (hsCRP) с риском сосудистых осложнений, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Базовый уровень CRP - предиктор сосудистых осложнений

<b>Концентрация CRP, мг/л</b>	<b>Риск сосудистых осложнений (инсульт, ОИМ)</b>
< 1 1,1 – 1,9 2,0 – 2,9 > 3	Минимальный Низкий Умеренный Высокий

Уровень hsCRP от 3 до 10 мг/л является признаком вялотекущего воспалительного процесса и связан с высоким риском [13]. Для стратификации риска сосудистых осложнений значимым является уровень CRP, не превышающий 10 мг/л. Если уровень CRP выше 10 мг/л, то, очевидно, он связан с наличием острого воспаления, хронического заболевания, травмы и др. Следует подчеркнуть, что речь идет именно о базовом уровне CRP, который измеряется не ранее, чем через 2 недели после исчезновения симптомов любого острого заболевания или обострения хронического заболевания и в стабильности которого можно убедиться, повторив измерение.

### **Воспаление в современной концепции атерогенеза.**

Длительное время атеросклероз рассматривали как заболевание, обусловленное нарушениями метаболизма и транспорта липидов. В настоящее время очевидно, что большую роль в атерогенезе, включая инициацию, развитие повреждения сосудистой стенки, нестабильность атеромы и возникновение тромботических осложнений, играет воспаление. Согласно современной концепции атерогенеза, атеросклероз представляет собой длительное, вялотекущее хроническое воспаление в интиме сосуда [20]. Такая концепция делает понятной связь между медиаторами воспаления и факторами риска развития атеросклероза. Малоактивное, вялотекущее воспаление, которое обнаруживается по уровню hsCRP, проспективно определяет риск развития атеросклеротических осложнений. Таким образом, уровень hsCRP несет самостоятельную прогностическую информацию и дополняет данные традиционных факторов риска [15, 19, 28]. На рис.1 представлены данные результатов опубликованных к настоящему времени клинических исследований, показывающие прогностическое значение hsCRP как фактора риска осложнений у больных ИБС, атеросклерозом мозговых и периферических артерий.

Не существует единого мнения относительно роли hsCRP и других провоспалительных маркеров при атеросклерозе: является ли повышение уровня hsCRP только индикатором воспаления, сопровождающего атеросклеротический процесс, либо непосредственным участником развития патологических изменений. Окончательно этот вопрос нельзя считать решенным, но имеется много данных о роли CRP в патогенезе атеросклеротических повреждений. В частности, CRP участвует в процессах, происходящих в начальной стадии повреждения стенки сосудов: активации комплемента, моноцитов, стимулировании экспрессии молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, E-селектина на поверхности эндотелия, связывании и модификации липоротейдов низкой плотности, связывании

бактериального эндотоксина и др. [16, 25, 29] Очевидно, в ближайшее время будут появляться новые сведения о результатах научных и клинических исследований, проясняющих участие С-реактивного белка в процессах, происходящих с участием эндотелия в интима сосуда при атеросклерозе.

Отдельного внимания заслуживает связь hsCRP с классическими факторами риска атеросклероза. Прогностическое значение ряда липидных и нелипидных факторов риска представлено на рисунке 2 [23, 24].

hsCRP является независимым сильным предиктором острого инфаркта миокарда у практически здоровых лиц среднего возраста, мужчин и женщин, у пожилых, у больных ИБС [13, 19, 21, 23]. Наибольшее прогностическое значение имеет сочетанное определение hsCRP и индекса атерогенности (hsCRP + oXc/Xc-ЛВП).

Несмотря на то, что hsCRP является независимым предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, анализ большого количества данных проспективных клинических исследований показал [17], что имеется положительная корреляция между уровнем hsCRP и рядом классических факторов риска, такими как курение, ожирение, инсулинорезистентность и др. (Табл. 3). Умеренное потребление алкоголя, регулярная физическая нагрузка, лечение ожирения, напротив, связаны со снижением уровня hsCRP и со снижением риска сосудистых осложнений.

Таблица 3 Связь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с уровнем hsCRP.

<b>Повышенный уровень hsCRP</b>	<b>Низкий уровень hsCRP</b>
Артериальная гипертензия Повышение индекса массы тела Курение Метаболический синдром, сахарный диабет ↓ уровень ХС ЛПВП, ↑ уровень триглицеридов Гормоны (эстрогены, прогестерон)	Умеренное потребление алкоголя Высокая физическая активность (регулярные физические упражнения) Снижение массы тела Прием препаратов Аспирин Статины Фибраты Производные никотиновой

Хроническая инфекция (гингивит, бронхит и др.) Хронические воспалительные заболевания (системные ревматические)	кислоты
--	---------

Снижению уровня СРБ способствует медикаментозная терапия. Такие препараты как аспирин, статины, достоверно приводят к достоверному снижению hsСРБ у лиц с исходно повышенным базовым уровнем. Этот противовоспалительный эффект липидоснижающих препаратов статинов объясняет их позитивное терапевтическое действие у пациентов с нормальным уровнем холестерина [8,9]. На рис. 3 показано изменение уровня hsСРБ у больных ИБС на фоне лечения правастатином, по данным исследования Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE) [9].

Современное понимание атерогенеза как хронического воспалительного заболевания не только улучшило понимание патогенеза этого тяжелого социально значимого заболевания, но имеет непосредственно практическое значение для стратификации риска и определения направленности терапии.

### **Применение hsСРБ как маркера риска сосудистых заболеваний**

Наиболее надежную оценку прогностической значимости hsСРБ как фактора сосудистого риска дают результаты проспективных эпидемиологических и клинических исследований. К настоящему времени опубликованы данные более чем 10 крупных исследований, с длительностью наблюдения до 8-10 лет и с участием более 40 тысяч обследованных лиц, мужчин и женщин молодого (до 30 лет), среднего и старшего возраста, практически здоровых и больных сосудистыми заболеваниями. Кратко суммируя основные результаты этих исследований, можно сформулировать области клинического применения hsСРБ следующим образом.

Базовый уровень hsСРБ – предиктор сосудистых осложнений (острый инфаркт миокарда, мозговой инсульт) у практически здоровых лиц среднего

и пожилого возраста, у больных ИБС. Кроме того, базовый уровень hsCRP – предиктор смерти от сосудистых и общих причин, особенно у пожилых. [26]

При остром коронарном синдроме дестабилизацию (разрыв) атеромы и образование тромба связывают с процессами воспаления [20]. У больных нестабильной стенокардией повышенный базовый уровень 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 [14].

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 обоих маркеров риска (hsCRP  $> 1,55$  мг/л, тропонин Т  $> 0,1$  мг/л) связано с наибольшим риском смерти, уровни hsCRP  $< 1,55$  мг/л и тропонина Т  $< 0,1$  мг/л – с минимальным риском [12].

У кардиохирургических больных исходно повышенный уровень hsCRP связан с риском ранних отсроченных осложнений после операции коронарного шунтирования у больных ИБС [5, 6].

При ангиопластике со стентированием коронарных артерий у больных ИБС высокий исходный уровень hsCRP связан с более высоким риском последующего рестеноза [27].

О связи уровня hsCRP с риском осложнений после инвазивного лечения ИБС говорят следующие данные: 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 [2]

У больных с пересаженным сердцем болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца является главной причиной смерти реципиента спустя год и более после пересадки. По данным исследований последних лет, в развитии этой патологии также значимы процессы хронического воспаления в сосудах сердца [18]. Повышение базового уровня hsCRP вдвое приводит к увеличению риска недостаточности трансплантата на 36% [11]. Прогрессирующая форма болезни коронарных артерий пересаженного сердца сопровождается более высокими базовыми уровнями hsCRP в плазме крови [18].

Базовый уровень hsCRP может определять и эффективность первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений - при минимизации факторов риска атеросклероза, связанных с образом жизни – отказе от курения, регулярной физической нагрузке, лечении ожирения, - снижается базовый уровень hsCRP и снижается коронарный риск. Кроме того, прием аспирина с целью профилактики сосудистых осложнений оказывается эффективным только у лиц с исходно повышенным базовым уровнем hsCRP. Прием статинов с целью профилактики ИБС также эффективен у лиц с повышенным базовым уровнем hsCRP. [9]. Американской Ассоциацией Кардиологов рекомендовано скрининговое определение hsCRP при решении вопросов первичной профилактики ИБС (Табл.4).

При уточнении рекомендаций к использованию hsCRP в рутинной клинической практике открытыми остаются такие вопросы, как более точное определение базового уровня CRP в скрининговых эпидемиологических исследованиях, контроль hsCRP при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, возможность повышения прогностического значения hsCRP при сочетании его с другими провоспалительными маркерами и др. Хотя решение этих вопросов требует получения дополнительных результатов проспективных клинических и эпидемиологических исследований, уже сейчас очевидно, что hsCRP является

современным перспективным клинико-лабораторным тестом, имеющим практическое значение.

При уточнении рекомендаций к использованию hsCRP в рутинной клинической практике открытыми остаются такие вопросы, как более точное определение базового уровня CRP в скрининговых эпидемиологических исследованиях, контроль hsCRP при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, возможность повышения прогностического значения hsCRP при сочетании его с другими провоспалительными маркерами и др. Хотя решение этих вопросов требует получения дополнительных результатов проспективных клинических и эпидемиологических исследований, уже сейчас очевидно, что hsCRP является современным перспективным клинико-лабораторным тестом, имеющим практическое значение.

#### Литература.

1. В.В. Долгов, О.П. Шевченко. Лабораторная диагностика нарушений обмена белков, Москва, 2002., 68С.
2. Мазаев В.П., Шевченко А.О. Белки острой фазы и риск рестеноза коронарных артерий у больных ИБС. – Лаборатория. – 2001. - №4. – С.3-5.
3. Е.Л. Насонов, Е.В. Панюкова, Е.Н. Александрова. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). – Кардиология. – 2002. - №7. – С.53-62.
4. Олефиренко Г.А., Чиликина Г.В., Шевченко О.П. С-реактивный белок в современной лабораторной практике. - Лаборатория. - 1999. - №4. - С.8-9.
5. О.П. Шевченко, Д.В. Шумаков, Е.С. Киладзе и соавт. Системный воспалительный ответ при операции в условиях искусственного кровообращения: CRP, церулоплазмин и гаптоглобин у больных ИБС после аорокоронарного шунтирования. – Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2001. - №1. – С.26-31.

6. О.П. Шевченко, С.А. Партигулов, Р.С. Акчурин, А.Г. Меркулов. Динамика лейкоцитарного термостабильного  $\alpha$ -гликопротеида и С-реактивного белка при операции в условиях искусственного кровообращения у больных ИБС. – Кардиология. – 1990. - №10. – С.105-106.
7. Шевченко О. П. Белки острой фазы воспаления. – Лаборатория. – 1996. - №1. – С.3-6.
8. О.П. Шевченко, А.О. Шевченко. Статины ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, Реафарм, Москва, 2003, 112С.
9. Albert M.A., Danielson E., Rifai N., et al. Effect of statin on C-reactive protein levels, the Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. JAMA.- 2001.- Vol. 286.- P. 64-70.
10. Cook D.C., Mendall M.A., Whincup P.H. et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factor. – Atherosclerosis. – 2000. – Vol.148. – P.139-150.
11. Eisenberg M.S., Chen H.J., Warshofsky M.K. et al. Elevated levels of plasma C-reactive protein are associated with decreased graft survival in cardiac transplant recipient. - Circulation. – 2000. – Vol.102. – P.2100-2104.
12. Heeschen C., Hamm C.W., Bruemmer J. et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. - J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol.35. – P.1535-1542.
13. Koenig W., Sund M., Frohlich M. et al. C-reactive protein a sensitive marker of inflammation, predict future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort study, 1984 to 1992. – Circulation. – 1999. – Vol.99. – P.237-242.
14. Lindahl B., Toss H., Siegbahn A. et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. - N. Eng. J. Med. – 2000. – Vol.343. – P.1139-1147.

15. Libby P., Ridker P.M. Novel inflammatory markers of coronary risk. *Circulation*.- 1999.- Vol. 100.- P. 1148-1150.
16. Pasceri V., Chang J., Willerson J.T. et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation*.- 2001.- Vol. 103.- P. 2531-2534.
17. Pearson T.A., Mensah G.A., Wayne A.R. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and American Heart Association. - *Circulation*. – 2003. Vol.107. – P.499-511.
18. Pethig K., Heublein B., Kutschka I., Haverich A. High-sensitive C-reactive protein is associated with progressive luminal obstruction. – *Circulation*. – 2000. – V.102. – P.233-236.
19. Rader D.J. Inflammatory markers of coronary risk. – *N. Eng. J. Med.* – 2000. – Vol.343. – P.1179-1182.
20. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. – *N.Engl. J. Med.* – 1999. – Vol.104. – P.115-126.
21. Ridker P.M., Buring J.E., Shin J. et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. - *Circulation*. – 1998. – Vol.98. – P.731-733.
22. Ridker P.M. High-sensitive C-reactive protein. Potential adjunct for global risk assesment in the primary prevention of cardiovascular disease. – *Circulation*. – 2001. – Vol.103. – P.1813-1818.
23. 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. – Vol.342. – P.836-843.
24. Ridker P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. – *Circulation*. – 2003. – Vol.107. – P.363-369.

25. Torzewski M., Rist C., Mortensen R.F. et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.*- 2000.- Vol 20.- P. 2094-2099.
26. Tracy R.P., Lemaitre R.N., Psaty B.M. et al. Relationship study of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. – *Atherosclerosis Tromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol.17. – P.1121-1127.
27. Walter D.H., Fichtlschere S., Sellwig M. et al. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. – *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol.37. – P.839-846.
28. Woods A., Brull D.J., Humphries S.E., Montgomery H.E. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur. Heart. J.*- 2000.- Vol. 21.- P. 1574-1583.
29. Zwaka T.P., Hombach V., Tozewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation.*-2001.- Vol.103.- P. 1194-1197.