Уральский Медицинский Журнал

www.urmj.ru

Специализированный научно-практический журнал

Неврология

Гигиена и эпидемиология

Психиатрия

Интенсивная терапия

Гастроэнтерология

Педиатрия

Кардиология

Хирургия

Стоматология

Перинатология

Пульмонология

Урология. Нефрология

Акушерство. Гинекология

ISSN 2071-5943

СБОРНИК

- Оценка эффективности эксимерлазерной коррекции гиперметропии по методу LASEK
- Оценка продолжительности эффекта антидистрофической терапии при возрастной макулярной дегенерации
- Оценка результатов ортопедического лечения больных с применением нового базисного материала
- Спаечная болезнь в гинекологии: новые аспекты патогенеза
- Сравнительная характеристика пандемиче-ского гриппа A H1N1 и гриппа типа B у беременных
- Клиническая характеристика хронического эндометрита
- Особенности течения беременности и родов после перенесенного туберкулеза

№01 (115)'14

www.urmj.ru

Специализация:

Медицина, медицинская информация для специалистов

Свидетельство о регистрации

ПИ №77-16740 от 10 ноября 2003 г. Выдано Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовой информации

«Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России от 19 февраля 2010 года №6/6 «Уральский медицинский журнал» вошёл в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук Высшей аттестационной комиссии»»http://vak.ed.gov.ru.

Издатель

ООО «Уральский Центр Медицинской и Фармацевтической Информации»

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Росздрава

Редакция

Главный редактор: Лещенко И.В.

Редактор номера:

Лещенко И.В.

Технический директор: Возжаев А.В.
Моб.: 8 (343) 242 25 30

E-mail: urmj@newhospital.ru

Дизайн и верстка

Компания "PageUp"

Адрес редакции:

620109, Екатеринбург, ул. Заводская, 29.

www.urmj.ru Воспроизведение любой части настоящего издания в любой форме без разрешения издательства запрещено. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Чтобы связаться с авторами материалов, опубликованных в журнале, напишите по адресу: autor-urmj@newhospital.ru

Подписано в печать 20.02.2014 года

Тираж 2000 экз. Заказ №90648

Типография
Филиал «Березовская типография» ГУП СО «МЩЗ», г. Березовский, ул. Красных Героев, 10.
Тел.: (34369) 4-89-11

Подписку на «Уральский медицинский журнал» можно оформить почтовом отделении по каталогу «Газеты и журналы» агентства «Роспечать». Подписной индекс: 18014

Цена свободная

Уважаемые коллеги, заметили в журнале типографский брак? обязательно сообщите нам: urmj@newhospital.ru!

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Коротких С.А., Коротких В.С., Богачев А.Е., Шамкин А.С.
Оценка эффективности эксимерлазерной коррекции миопии методом Lasek у пациентов с тонкой роговицей 5

Коротких С.А., Богачев А.Е.,Шамкин А.С.
Оценка эффективности эксимерлазерной коррекции гиперметропии по методу LASEK 8

Коротких С.А., Борзунов О.И., Бирюкова Г.Л., Бобыкин Е.В.
Оценка продолжительности эффекта антидистрофической терапии при возрастной макулярной дегенерации 11

СТОМАТОЛОГИЯ

Саркисян Н.Г., Тимченко А.С.
Профилактика сердечно - сосудистой патологии при лечении хронического пародонтита 16

Тлустенко В.П., Садыков М.И., Нестеров А.М., Головина Е.С.
Оценка результатов ортопедического лечения больных с применением нового базисного материала (клиническое исследование) 19

Лесных Н.И., Смирнов Е.В., Якубов Р.Б., Суховой Е.А., Лесных Н.Н.
Применение фитопрепарата «Биоденталь» и методики непосредственного протезирования при множественном удалении зубов 22

КАРДИОЛОГИЯ

Петросян К. М.
Первичная и повторная инвалидность вследствие ишемической болезни сердца в Российской Федерации 26

НЕВРОЛОГИЯ

Кириченко С.А., Каракулова Ю.В.
Влияние препарата ПК-Мерц на нейропатическую боль и гуморальный серотонин в остром периоде опоясывающего герпеса 29

ГИНЕКОЛОГИЯ

Дубинская Е.Д., Торгомян А.А., Титов Д.С., Лаптева Н.В., Дмитриева Н.В., Мовсисян А.А.
Отдаленные результаты лечения бесплодия у пациенток с эндометриоидными кистами яичников с использованием вспомогательных репродуктивных технологий 32

Гаспаров А.С., Барабанова О.Э., Лаптева Н.В., Бабичева И.А., Торгомян А.А., Колесников Д.И.
Спаечная болезнь в гинекологии: новые аспекты патогенеза 38

Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Лаптева Н.В., Барабанова О.Э., Векилян О.М.
Отдаленные результаты лечения пациенток с бесплодием и перитонеальной формой эндометриоза с учетом полиморфизма гена системы N-ацетилтрансферазы 2 45

Киндалова Е.С.
Сравнительная характеристика пандемического гриппа А H1N1 и гриппа типа В у беременных 51

Долгушина В.Ф., Надвикова Т.В., Трошина Н.А., Летягина Н.П.
Клиническая характеристика хронического эндометрита 56

Кравченко Е.Н., Мордык А.В., Валеева Г.А., Пузырева Л.В.
Особенности течения беременности и родов после перенесенного туберкулеза в зависимости от сроков клинического излечения 60

АНАСТЕЗИОЛОГИЯ-РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Александрова О.В., Девайкин Е.В.
Гемодинамика и вегетативный статус при проводниковой анестезии у детей 65

Марасина А.В.,Захарова М.Л., Мостовой А.В., Карпова А.Л., Саулина А.В., Павлов П.В., Алексеева Н.П.
Парез левой голосовой складки после хирургического лечения открытого артериального протока у недоношенных детей 69

Редакционная коллегия журнала

Лещенко Игорь Викторович
(Екатеринбург)

Бурлева Елена Павловна (Екатеринбург)

Гринберг Лев Моисеевич (Екатеринбург)

Журавлев Владимир Николаевич (Екатеринбург)

Ковалев Владислав Викторович (Екатеринбург)

Лесняк Ольга Михайловна (Екатеринбург)

Обоскалова Татьяна Анатольевна (Екатеринбург)

Руднов Владимир Александрович (Екатеринбург)

Царькова Софья Анатольевна (Екатеринбург)

Шалаев Сергей Васильевич (Тюмень)

Долгушин Илья Ильич (Челябинск)

Жолудев Сергей Егорович (Екатеринбург)

Назаров Андрей Владимирович (Екатеринбург)

Редакционный совет

Голубев Д. Н. (Екатеринбург)

Журавлев В. П. (Екатеринбург)

Игнатова Г. Л. (Челябинск)

Ковтун О. П. (Екатеринбург)

Кутепов С.М. (Екатеринбург)

Липченко А. А. (Екатеринбург)

Медведева И. В. (Тюмень)

Мотус И. Я. (Екатеринбург)

Ортенберг Э. А. (Тюмень)

Прохорова Л. В. (Екатеринбург)

Прудков М. И. (Екатеринбург)

Романенко В. А. (Челябинск)

Ронь Г. И. (Екатеринбург)

Шилко В. И.(Екатеринбург)

Юшков В. В. (Пермь)

ХИРУРГИЯ

Волокитина Е.А., Антониади Ю.В., Гилев М.В., Черницын Д.Н.
Опыт хирургического лечения внутрисуставных переломов костей конечностей с применением биокомпозита на основе b-трикальцийфосфата 75

Антониади Ю.В., Волокитина Е.А., Помогаева Е.В., Черницын Д.Н., Жиряков Д.Л.,. Журавлев А.А.
Хирургическое лечение больных с переломами дистального отдела большеберцовой кости 80

КОЖНО-ВЕНЕРИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

Чернова Н.И.
Показатели местного иммунитета у женщин при цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта 87

Федорич П.В., Зеленый С.Б.
Трихомониаз. Явление существования Trichomonas tenax в мочеполовой системе человека 93

ПРОЧИЕ СТАТЬИ

Мухтасарова Т.Р., Погонин А.В., Тяжельников А.А., Брескина Т.Н., Колосов Л.Л.
Предварительный аудит, как важнеший этап разработки системы менеджмента качества в амбулаторно-поликлиническом объединении...98

Хальфин Р.А., Кирбасова Н.П., Магомедова А.М., Мадьянова В.В.
Особенности демографической ситуации в Республике Дагестан (2002-2012гг) 104

Соломенцев В. В.
Коллективное причинение умышленного вреда своему здоровью осужденными как социальный фактор в эскалации противоречий с органами исполнения наказаний 108

Гусев Е.Ю.
С-реактивный белок: патогенетическое и диагностическое значение 113

Ведяшкин В.Н., Шереметьева И.И.
Предварительный аудит, как важнейший этап разработки системы менеджмента качества в амбулаторно-поликлиническом объединении 122

OPHTHALMOLOGY

Korotkih S.A., Korotkih V.S., Bogachev A.E., Shamkin A.S.
Assessment of efficacy of excimer laser correction of myopy by Lasek in patients with thin cornea 5

Korotkih S.A., BogachevA.E., ShamkinA.S.
The evaluation of the effectiveness hypermetropiaexcimerlaser correction with Lasek method 8

Korotkih S.A., Borzunov O.I., Biryukova G.L., Bobykin E.V.
Evaluation of the effectiveness of age macular degeneration treatment 11

STOMATOLOGY

Sarkisian N.G., Timchenko A.S.
Prevention of cardio - vascular disease in the treatment of chronic periodontitis 16

Tlustenko V.P., Sadykov M.I., Nesterov A.M., Golovina E.S.
Evaluation of the resultsof orthopedic treatment ofpatientsusing a newbase material(clinical research) 19

Lesnykh N.I., Smirnov E.V., Yakubov R.B., Sukhovoj E.A., Lesnykh N.N.
The use of phytopreparation "Biodental" and technique of immediate prosthesis in multiple teeth extraction 22

CARDIOLOGY

Petrosjan K. M.
Initial and repeated disability due to ischemic heart disease in the Russian Federation 26

NEUROLOGY

Kirichenko S.A., Karakulova Y.V.
PK-Mercz' influence on neuropathic pain and humoral serotonin in acute period of herpes zoster 29

GYNECOLOGY

Dubinskaya E.D.,Torgomyan A.A., Titov D.S., Lapteva N.V., Dmitrieva N.V., Movsisyan A.A.
Long-term results of infertility treatment in patients with endometrioma using assisted reproductive technologies 32

Gasparov A.S., Barabanova O.E., Lapteva N.V., Babicheva I.A., Torgomyan A.A., Kolesnikov D.I.
Pelvic peritoneal adhesions: new aspects of pathogenesis 38

Dubinskaya E.D, Gasparov A.S., Barabanova O.E., Lapteva N.V, Vekilyan O.M.
Long-term results of infertility treatment in patients with peritoneal endometriosis based on gene polymorphism of N-acetyltransferase 2 45

Kindalova E.S.
Comparative characteristics of pandemic influenza A H1N1 and influenza type B in pregnant women 51

Dolgushina V.F., Nadvikova T.V., Troshina N.A., Letyagina N.P.
Clinical characteristics of a chronic endometritis 56

Kravchenko E.N., Mordyk A.V., Valeeva G. A., Puzyreva L.V.
Features of a course of pregnancy and childbirth after the transferred tuberculosis depending on terms of clinical treatment 60

ANESTHESIOLOGY&REANIMATOLOGY

Aleksandrova O.V., Devaykin E. V.
Hemodynamic and vegetative state during regional anesthesia in children ...65

Marasina A.V., Zakharova M.L., Mostovoy A.V., Karpova A.L., Saulina A.V., Pavlov P.V., Alekseeva N.P.
Paresis of left vocal cord after surgical treatment of patent ductus arteriosus in premature infants 69

SURGERY

Volokitina E.A., Antoniadi Y.V., Gilev M.V., Chernitcyn D.N.
Surgical treatment of intraarticular fractures using biocomposite application on the basis of b-threecalciumphosphate 75

Antoniadi Y.V., Volokitina E.A. Pomogaeva E.V., Chernitsyn D.N., Zhiryakov D.L.,. Zhuravlev A.A.
Surgical treatment of fracture of the distal tibia 80

DERMATOVENEROLOGIC DISEASES

Chernova N.I.
Local immunity in women with CMV infection of the urogenital tract 87

Fedorych P.V., Zelenyi S.B.
Trichomoniasis. The phenomenon of presence of Trichomonas Tenax s in the human genitourinary system 93

DERMATOVENEROLOGIC DISEASES

Mukhtasarova T.R., Pogonin A.V., Tyazhelnikov A.A., Breskina T.N., Kolosov L.L.
Preliminary audit as the most important stage of the quality management system in out-patient polyclinic 98

Halfin R.A., Kirbasova N.P., Magomedova A.M., Madyanova V.V.
Features of the demographic situation in the Republic of Dagestan (2002-2012) 104

Solomentsev V. V.
Collective intentional infliction of harm by prisoners to their health as social factor in escalation of conflicts with the institutions of criminal-executive system 108

Gusev E.Yu.
C-reactive protein: pathogenetic and diagnostic value 113

Vedyashkin V. N., Sheremeteva I. I.
Special characteristics of pathomorphism of addictions among adolescents 122

Гусев Е.Ю.

С-реактивный белок: патогенетическое и диагностическое значение

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт им-мунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

Gusev E.Yu.

C-reactive protein: pathogenetic and diagnostic value

Резюме

С-реактивный белок (СРБ) до настоящего времени остается ключевым патогенетическим и диагностическим фактором острофазного ответа. Как патогенетический фактор СРБ отличается выраженной функциональной плеотропностью. В клинической практике СРБ является одним из критериев системной воспалительной реакции (СВР). В этом качестве он широко применяется при мониторировании острых и хронических заболеваний. В ряде случаев СРБ целесообразно использовать в комплексе с другими критериями СВР. Высокочувствительные методы определения СРБ позволили характери-зовать его как независимый критерий прогноза кардиоваскулярных осложнений.

Ключевые слова: С-реактивный белок

Summary

C-reactive protein (CRP) has been considered as a key pathogenetic and diagnostic factor of acute phase of the response. As the pathogenetic factor CRP expresses functional pleiotropy. In clinical practice, CRP is one of the criteria of systemic inflammatory response (SIR). It is widely used in monitoring of acute and chronic diseases. In some cases, it is appropriate to use a complex of CRP and other criteria of SIR. Highly sensitive methods for determination of CRP allowed this factor to be characterized as an independent criterion for prediction of cardiovascular complications.

Keywords: C-reactive protein

Введение

С-реактивный белок (СРБ) является наиболее важным с патогенетиче-ской и диагностической точки зрения реагентом острофазного ответа [10, 16, 93]. Этот протеин был открыт в 1930 году В. Тиллетом и Т. Френсисом, которые обнаружили, что в сыворотке больных острыми инфекционными заболеваниями появляется белок, способный связываться с С-полисахаридами (Ca2+-связывающими) клеточной стенки пневмококка [12].

Структура и происхождение СРБ

СРБ (115 кД) образован 5-ю идентичными нековалентно связанными (Ca2+-зависимые взаимодействия) субъединицами (23 кД), состоящими из 206, уложенных в α-спираль, остатков аминокислот [15]. При этом каждая субъединица фиксирует по два катиона Ca2+, а в бескальциевой среде СРБ может находиться только в мономерной форме. Пространственная структура СРБ имеет дисковидную, ромашкоподобную форму диаметром 8 нм и толщиной 1,2-1,5 нм, а в центре - круглое отверстие диаметром 2 нм [12]. Исходя из своей способности фиксировать 10 ионов Ca2+, пентамерный СРБ (основная форма в крови) имеет общий положительный заряд, в то время как его мономеры – отрицательный [15]. При электрофорезе пентамерный СРБ локализуется во фракции β-глобулинов, константа седиментации у пентамерной формы СРБ составляет 7,5S, а у мономерной - 6,5S [12, 15]. У человека ген СРБ локализуется на коротком плече первой хромосомы (1q21-q23) [23, 93].

Как и некоторые другие острофазные белки, включая: Р-компонент сывороточного амилоида (SAP) и кислый-α1-гликопротеин, субъединицы СРБ имеют определённую степень гомологии с константными доменами антител (Ig) и поэтому относятся к молекулярному суперсемейству иммуноглобулинов, а наряду с SAP, пентраксином 3 (Ptx3), Ptx4, нейрональными пентраксинами (NPtx1 и NPtx2) формирует более частное молекулярное семейство острофазных белков - пентраксинов [11, 29].

В процессе филогенеза СРБ появился раньше антител - одновременно с формированием кровеносной системы у беспозвоночных [7, 12]. У этих животных в биологических средах постоянно присутствуют близкие по структуре и функции к СРБ млекопитающих белки, восполняющие отсутствие антигенспецифичных антител. К ним можно отнести: у моллюсков - тридакнин и ACRP (у улиток Achatina fulica); лимулин у членистоногих; лектин

DCL-1 у асцидий [12, 15, 64]. Эволюционное появление СРБ-подобных молекул происходило у беспозвоночных параллельно с формированием фагоцитов гемолимфы. Нормальные концентрации в гемолимфе СРБ-подобных белков могут достигать уровня 1-2 г/л, т.е. на несколько порядков выше, чем в норме в крови у человека (см. ниже), а при инфекции и повреждениях эти концентрации у беспозвоночных имеют тенденции к дальнейшему возрастанию [7, 64]. У всех млекопитающих СРБ имеет очень высокую степень межвидовой го-мологии (порядка 70-80%), что подчёркивает его важную биологическую роль в эволюции видов [15]. Концентрация СРБ в крови зависит от вида животных, в рамках одного класса. В частности, СРБ имеет невысокую степень роста в крови при развитии системной воспалительной реакции (СВР) у крыс, что не типично для класса млекопитающих в целом [23, 93]. При этом характерна тенденция - чем ниже организация класса позвоночных животных, тем меньше иммуноглобулинов содержит плазма крови, тем выше в ней физиологическая концентрация СРБ [7, 12, 64].

Регуляция продукции и клиренс СРБ

Синтез СРБ, как и других острофазных белков, происходит в печени - преимущественно гепатоцитами и, более умеренно, звёздчатыми макрофагами синусовых капилляров (клетки Купфера), а также, в определённой степени, активированными макрофагами других органов и тканей [10, 11, 12, 16]. В небольших количествах СРБ способны секретировать активированные нормальные киллеры, некоторые субпопуляции зрелых Т-лимфоцитов, а также отдельные типы нейронов в физиологических условиях [16, 29, 93].

Продукция СРБ регулируются несколькими цитокинами, действующими через транскрипционные факторы: STAT3, отдельные члены семейства C/EBP и Rel белки из семейства NF-κB [29, 50]. Так, основными стимуляторами продукции СРБ является интерлейкин (IL)-6, а также другие представители этого семейства цитокинов: онкостатин-М, лейкемию ингибирующий фактор и IL-11, но они продуцируются менее активно, чем IL-6 [12, 46]. В свою очередь, IL-1 незначительно потенцирует транскрипцию гена СРБ, но может синергично усиливать это действие со стороны IL-6. Фактор некроза опухоли альфа (TNFα) непосредственно ингибирует образование СРБ, но опосредовано может и стимулировать через усиление синтеза IL-1 и IL-6 [15, 23]. В свою очередь, ингибирует синтез этих цитокинов IL-10, который может вырабатываться гиперактивированными клетками Купфера по механизму обратной отрицательной связи [54]. Трансформирующий фактор роста бета усиливает запуск синтеза СРБ, но одновременно ограничивает пиковые значения его продукции [12]. Интерфероны 1-го типа – IFN(α,β) ограничивают синтез СРБ в печени, поэтому высокие значения СРБ в крови при вирусных инфекциях, как правило, не характерны [42]. Действие цитокинов на гепатоциты происходит при выраженной гиперцитокинемии, а также при образовании цитокинов непосредственно в печени, прежде всего за счёт их секреции активированными макрофагами микрососудов [49, 50]. Активируют клетки Купфера циркулирующие типовые микробные антигены (PAMP), особенно липополисахариды грамотрицательных бактерий (ЛПС), корпускулярные иммунные комплексы, продукты тканевого распада, анафилаксины комплемента, продукты коагуляции крови, свободные радикалы, местная ишемия, другие факторы, связанные с повреждением и развитием воспаления [8, 26, 32, 46]. При этом макрофаги печени независимо от уровня цитокинов крови могут активировать в гипоталамусе центры, ответственные за развитие общего адаптационного синдрома и лихорадки, действуя на них через афферентную симпатическую и парасимпатическую иннервацию [35].

Основными органами, выводящими СРБ из кровотока, являются почки и печень. Кроме того, при обширных воспалительных процессах происходит значительное поглощение СРБ "воспалительными" макрофагами и нейтрофилами, а также его внеклеточное разрушение протеиназами в очаге воспаления. Поэтому если период полувыведения СРБ из кровотока в норме составляет 18-20 часов, то при обширных воспалительных процессах он может понижаться в 1,5-2 раза [12, 23, 93].

Биологическая роль СРБ

Основная биологическая роль СРБ заключается в том, что он является типичным представителем растворимых паттерн-распознающих рецепторов (ПРР), связывающих молекулярные паттерны (универсальные маркеры определённого образа событий), ассоциированные с опасностью - DAMP (danger-associated molecular patterns) [9, 13]. В свою очередь, к категории DAMP относят определённый спектр продуктов тканевого распада и других эндогенных молекул, информирующих иммунную систему о тканевом повреждении и типовые микробные антигены или па-тоген-ассоциированные молекулярные паттерны - PAMP (pathogen-associated molecular patterns) [9, 23]. После взаимодействия с лигандами, СРБ способствует воспалительной и иммунной реактивности, а в некоторых случаях непосредственно нейтрализует DAMP. Кроме того, СРБ уже сам в качестве лиганда может взаимодействовать на поверхности фагоцитов с Fc-рецепторами к IgG: I-го (FcγRI, CD64) и II-го типа (FcγRII, CD32a,b) [17, 20, 23]. Поэтому СРБ можно рассматривать в качестве опсонизирующего протоантитела с определённой лигандной специфично-стью. Основными лигандами СРБ являются [12, 16, 21, 23, 60, 71]:

- PAMP – микробные гетерополисахара (особенно содержащие концевую галактозу) и микробные фосфолипиды, содержащие холин;
- СРБ, после связывания с PAMP и некоторыми эндогенными DAMP, взаимодействует с C1q-фактором системы комплемента (классический путь активации), менее выраженно СРБ способен инициировать и альтернативный путь активации комплемента, связывая фактор H;
- различные катионные белки (основной белок миелина, гистоны, дефенсины и др.), искусственные и природные полианионы (например, ДНК);

- белки экстраклеточного матрикса - фибронектин, ламинин, фибрин;
- повреждённые, лишенные гликокаликса участки клеточных мембран, со-держащие фосфорилхолин (компонент фосфотидилхолина и сфингомие-лина липидов мембран);
- нуклеопротеины, липопротеины низкой (ЛПНП) и очень низкой плот-ности (через фосфорилхолин), особенно окисленные формы ЛПНП;
- в острой фазе воспаления СРБ, связывая в тканях ацетилхолин, может выступать как холинолитик.

Взаимодействие СРБ с лигандами носит, как правило, обратимый характер, и величины констант ассоциации колеблется от 10-5 до 10-9 [12, 15]. Фиксация многих лигандов, особенно отрицательно заряженных, требует наличия Ca2+. Однако связывание СРБ без участия Ca2+ возможно с некоторыми бактериальными экзотоксинами, например, О-стрептолизином и тетанолизином [15, 23]. Таким образом, СРБ может выступать в качестве антитоксина. Однако более важным его противомикробным действием всё же является способность СРБ активировать систему комплемента и непосредственно усиливать фагоцитоз патогенов [10, 23]. Наиболее принципиальным для осуществления опсонизирующего эффекта представляется взаимодействие СРБ в присутствии Ca2+ с фосфорилхолином и некоторыми представителями гетерополисахаров на поверхности различных микроорганизмов. Высокую плотность фосфорилхолиновых групп на своей поверхности имеют грамположительные бактерии, что позволяет фиксировать эти лиганды с высокой степенью авидности сразу нескольким субъединицами СРБ [12, 23]. После распластывания пентамерного СРБ на поверхности бактерии происходит изменение его третичной структуры с раскрытием ранее экранированных функционально значимых участков, в том числе связывающих C1q-компонент комплемента. При этом C1q имеет 6 связывающих участков и для его активации необходимо задействование не менее 2-х, но лучше 3-4 из них. По эффективности активации ком-племента СРБ уступает IgM, но превосходит IgG, поскольку СРБ и IgM имеют пентамерную структуру, в то время как IgG должны быть агреги-рованы на поверхности микроба; для запуска каскадной реакции комплемента достаточно одной, связанной с антигеном, молекулы IgM, двух молекул СРБ и 2-4 молекул IgG [12, 20, 23]. После завершения активации комплемента образовавшийся комплекс может фиксироваться на поверхности фагоцита через рецептор к C3b-компоненту комплемента. Плотность этих рецепторов особенно велика на нейтрофилах, которые являются главными фагоцитами в очаге гнойного воспаления [10]. Кроме того, факторы активированного комплемента обладают непосредственным бактериолитическим эффектом (C9), способствуют развитию экссудативно-сосудистой реакции, активации и миграции в очаг воспаления нейтрофилов, дегрануляции тучных клеток и тромбоцитов через растворимые анафилаксины (C5a и C3a) [10]. Особенно эффективны комплементзависимые эффекты СРБ при дефиците опсонизирующих антител - IgG и IgM. В последнем случае, СРБ способствует более эффективному использованию комплемента, а также усиливает эффективность комплементсвязывающих рецепторов посредством их интеграции с другими участвующими в фагоцитозе мембранными структурами и, прежде всего, FcγRII (CD32) [10, 28]. При этом CD32a усиливает активность фагоцитирующих клеток, а CD32b по принципу отрицательной обратной связи – ограничивает [60]. Высокая значимость антимикробных эффектов СРБ подтверждается и экспериментальными исследованиями на животных. Так в/в введение адекватных доз СРБ мышам с одновременным их заражением абсолютно летальными дозами пневмококков, позволяет предотвратить гибель большинства подопытных животных [12].

Другим механизмом, обеспечивающим взаимодействие СРБ с микроб-ными антигенами, является его способность формировать относительно прочные комплексы с катионными белками, секретируемыми активированными фагоцитами, включая катепсины и дефенсины нейтрофилов, катионные белки эозинофилов и тромбоцитов [12, 23, 93]. При этом бактериальные лиганды и катионные белки взаимодействуют с разными активными центрами молекулы СРБ, которые располагаются на противоположных поверхностях каждого из его мономеров. Последнее обстоятельство не только исключает конкуренцию между этими лигандами за активные центры СРБ, но и обуславливает усиление антимикробных и антигельминтных эффектов СРБ в присутствии катионных белков.

Связывание СРБ единичных холинсодержащих структур не приводит к активации комплемента, но может выполнять иную функцию. Так, СРБ может взаимодействовать с растворимыми производными фосфолипидов, например, с фактором P3 тромбоцитов и тромбоцитактивирующим фактором; также СРБ может связывать некоторые формы тканевого фактора [12, 23, 65]. После связывания с СРБ эти факторы системы гемостаза временно или окончательно нейтрализуются. Кроме того, СРБ может экранировать некоторые потенциально тромбогенные участки повреждённых мембран эндотелиоцитов и клеток крови [60]. Эти эффекты СРБ имеют большое значение для купирования начального этапа развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания.

Способность СРБ активировать систему комплемента возрастает в ки-слой среде (PH<6,3) очага воспаления. В последнем случае активация ком-племента может происходить после взаимодействия СРБ с белками собственного организма, например, с ламинином базальных мембран поврежденных микрососудов и различными отрицательно заряженными поверхностями [12, 93]. Этот механизм позволяет усилить воспалительную реакцию вне зависимости от наличия микробного антигена в очаге повреждения, но в отдельных случаях приобретает и патологическое значение. Так в условиях тканевой ишемии и гипоксии, провоцирующих развитие ацидоза, СРБ может усиливать вторичную воспалительную альтерацию, например, способствовать увеличению зоны некроза при

инфаркте миокарда [23, 71, 94].

Кроме того, некоторые комплексы СРБ-лиганд или модифицированные свободными радикалами молекулы неконъюгированного СРБ, а также СРБ-мономеры могут прямо активировать агрегацию тромбоцитов [93]. Однако последние эффекты доминируют в очаге воспаления и, как правило, не способствуют развитию генерализованного воспаления.

Другой функцией СРБ является его способность экранировать патологически изменённые тканевые структуры [16 60]. Это предотвращает или уменьшает степень аутоиммунной агрессии при тканевых повреждениях. Однако с этой функцией более успешно справляются острофазные амилоидные белки [12, 16]. Между тем, СРБ может эффективно связывать в крови ряд растворимых продуктов тканевого распада – индукторов аутоиммунного процесса и факторов эндогенной интоксикации, а также изменённые клетки и различные микроорганизмы, ускоряя их клиренс [21, 23, 29, 60, 85].

Также обращает на себя внимание способность СРБ к агрегации с атерогенными липопротеинами [88, 94]. Эти взаимодействия поддерживаются слабыми нековалентными связями, но их аффинность возрастает при ковалентной модификации ЛПНП свободными радикалами и/или аутоантителами. Таким образом, СРБ может принимать участие в элиминации атерогенных липопротеинов из кровотока, вероятно, через макрофаги микрососудов. В целом эффекты СРБ на развитие атеросклероза неоднозначны. В системе in vitro добавление СРБ в культуру мышиных макрофагов + ЛПНП человека предотвращает образование пенистых клеток [84], но поглощение через Fcγ-рецепторы человеческими макрофагами комплексов: ЛПНП+СРБ и ЛПНП+IgG, напротив, способствует образованию пенистых клеток [88]. По мнению ряда авторов, СРБ может продуцироваться непосредственно в атеросклеротических бляшках и за счёт провоспалительных эффектов в отношении эндотелиоцитов, макрофагов, фибробластов и других клеток интимы артерий способствовать развитию процессов атероматоза и атеросклероза [65, 88, 94].

Под действием лизосомальных гидролаз фагоцитов в очаге воспаления может происходить неполный гидролиз СРБ [12, 15, 93]. В частности, при катаболизме СРБ могут образовываться три тафтсиноподобных тетрапептида, действующих подобно или конкурентно тафтсину – продукту гидролиза константных доменов IgG, который активирует основные функции фагоцитов и нормальных киллеров [10, 14, 25]. Непосредственно обозначенный вариант гидролиза СРБ, прежде всего, происходит в самих фагоцитах, которые активно поглощают свободный и агрегированный с лигандом СРБ. При этом каждая субъединица СРБ содержит по одному фрагменту всех трёх вариантов тетрапептидов. Хемоаттрактантами для нейтрофилов и моноцитов также являются и мономерные формы СРБ, которые образуются в кислой среде очага воспаления, но в крови они содержаться в незначительных коли-чествах [15].

Таким образом, СРБ активно участвует в формировании различных функциональных систем, ассоциированных с воспалением и иммунной реактивностью, направленных на устранение повреждающих факторов различной природы. Одновременно СРБ может быть участником антипротективных для организма дисфункциональных систем, например, при развитии различных вариантов системного воспаления [8, 9].

Клеточные рецепторы СРБ

СРБ принимает активное участие в клеточной стимуляции, выступая в качестве мембранотропного фактора. Связывание СРБ с цитолеммой клетки реализуется при его взаимодействии со специфичными к нему и IgG мембранными рецепторами: высокоаффинным (FcγRI, CD64) и низкоаффинным (FcγRII, CD32) [23, 28]. Первый преимущественно участвует в клиренсе СРБ, но и некоторых иммуномодулирующих эффектах, например, в усилении секреции гистамина у мастоцитов, предварительно активированных IFNγ [17]. Низкоаффинный рецептор может фиксировать и длительно удерживать на поверхности клеток нативный СРБ, который сохраняет способность к взаимодействию с микробной стенкой, но не к активации системы комплемента. Высокоаффинные рецепторы преимущественно выявляются на моноцитах/макрофагах, гепатоцитах и нейтрофилах, а также некоторых субпопуляциях Т-лимфоцитов и мастоцитов [10]. Низкоаффинный рецептор преимущественно экспрессируют макрофаги и фагоцитирующие лейкоциты, а также В-клетки, некоторые Т-лимфоциты, эндотелиоциты посткапилляров, тромбоциты, мастоциты и некоторые другие клетки мезенхимального происхождения [23, 28]. Наибольшую плотность СРБ-связывающих рецепторов несут, кроме гепатоцитов, облигатно фагоцитирующие лейкоциты [12, 15, 28]. Так, на интактном нейтрофиле локализуется, примерно, 3.104 высокоаффинных и 3.105 низкоаффинных рецепторов, а на моноците соответственно 1.105 и 3.105. Эффективность действия СРБ на клетки зависит от их функционального состояния. При активации фагоцитирующих клеток у них усиливается экспрессия, преимущественно низкоаффинных рецепторов, а также вероятность проведения регуляторного сигнала с этих рецепторов внутрь клетки [28]. Вероятно, главной функцией низкоаффинных рецепторов является усиление процесса фагоцитоза и других провоспалительных реакций клеток, связанных с активацией транскрипционных факторов семейства NF-κB [28, 29]. Низкоаффинные рецепторы могут реагировать только на очень высокие концентрации свободного СРБ (от 40-50 мг/л и выше), но более эффективно связывают корпускулярные комплексы СРБ-лиганд [12, 28, 94]. Контактное взаимодействие комплексов: бактерия-СРБ с фагоцитами, особенно в присутствии комплемента и хотя бы небольшого количества антигенспецифичных IgG, сопровождается усилением не только адгезивной и поглотительной функции этих клеток, но также усилением у них активности лизосомальных гидролаз и продукции свободных радикалов, которые необходимы для уничтожения патогенных микроорганизмов. СРБ, действуя на «воспалительные»

макрофаги по механизму отрицательной обратной связи, может ограничивать регуля-торные эффекты IL-1, через потенцирование секреции рецепторного антагониста IL-1 (RAIL-1) [11, 16]. При этом СРБ по принципу прямой положительной связи может стимулировать в макрофагах секрецию TNFα и IL-1, однако в 3-5 раз менее активно, чем RAIL-1. Высокоаффинные рецепторы связывают нативный СРБ с большей эффективностью, чем низкоаффинные и, следовательно, могут задействоваться при гораздо меньших концентрациях СРБ [12, 17]. Вероятно, эти рецепторы ответственны за поглощение свободного СРБ, прежде всего, гепатоцитами и сосудистыми макрофагами, что определяет клиренс СРБ в норме [12, 23].

Другим рецептором для СРБ является LOX-1 - основной рецептор «мусорщик» эндотелиоцитов для поглощения окисленных форм ЛПНП. По мнению некоторых авторов [83, 94] действие СРБ через этот рецептор на эндотелиоциты может усиливать проникновение ЛПНП в интиму артерий.

Имеется и мембранная форма СРБ (мСРБ), которая имеет дополнительный полипептидный фрагмент, позволяющий ему фиксироваться на поверхности макрофагов, гепатоцитов, нормальных киллеров, а после связывания с лигандом взаимодействовать с регуляторными белками мембран [12, 15]. Вероятно, фиксировать мСРБ на своей мембране способны клетки, которые сами его и синтезируют, после активации этих клеток экспрессия мСРБ на их поверхности, как правило, увеличивается. При этом мСРБ может участвовать как кофактор в фагоцитозе и эффекте цитотоксичности, а также может увеличивать силу адгезивных контактов мигрирующих лейкоцитов с эндотелиоцитами и структурными компонентами внеклеточного матрикса.

В целом, рецепторные эффекты дополнительно обуславливают не только противоинфекционную, но и противоопухолевую активность СРБ [82].

Клиническая значимость определения СРБ в крови

Концентрация СРБ в плазме крови взрослых здоровых людей находится в следовых количествах - обычно до 5-8 мг/л; у новорожденных <1 мг/л; у детей 8-12 лет - до 2 мг/л; средние значения уровня СРБ отличаются относительной стабильностью, и колеблются в пределах 0,5-1,5 мг/л, без определённых половых различий, наличия физиологической беременности, но с тенденцией к повышению у пожилых людей, при увеличении индекса массы тела, и в период сезонного времени с октября по январь [12, 30, 33]. Умеренно понижают СРБ у здоровых лиц некоторые фенолы, содержащиеся в красном вине [52]. Относительно более высокие значения СРБ имеют лица: злоупотребляющие табакокурением; имеющие хронические заболевания в состоянии ремиссии, включая гепатит С; перенёсшие психическую травму; имеющие низкий социальный статус; женщины, принимающие гормональные контра-цептивы; женщины, имеющие риски прерывания беременности [47, 56, 66, 70, 81, 87]. Умеренно повышенные концентрации СРБ могут отмечаться в течение нескольких лет после перенесённого инфаркта миокарда [77]. Напротив, жировое перерождение печени может ограничивать синтез СРБ [89].

Как признак СВР, можно рассматривать концентрации СРБ в плазме крови ≥ 10 мг/л, среди условно здоровых лиц превышение этого уровня фиксируется не более чем у 1% [1, 23, 65, 93]. Между тем, концентрации СРБ уже от ≥ 3 мг/л могут рассматриваться как самостоятельный фактор риска развития острых сердечнососудистых осложнений, при ожирении [95] и нестабильной стенокардии [94], но особенно при метаболическом синдроме (абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, атеросклероз) [55, 56, 71, 94, 95]. При этом СРБ является независимым фактором риска сосудистых осложнений от степени выраженности основных диагностических признаков метаболического синдрома [78, 94]. Пациенты, страдающие гипертонической болезнью без других характерных признаков метаболического синдрома, имеют уровни СРБ, примерно, 1,5-2 раза выше, чем у здоровых людей, но, как правило, не достигающие концентрации - 3 мл/л [57]. Снижение уровня СРБ может быть одним из критериев оценки лечения метаболического синдрома, включая применение статинов [65, 78, 79, 94]. Оценка СРБ как фактора риска сосудистых осложнений требует использования точных количественных методов, мониторинга, учёта различных причин умеренного (3-10 мг/л) повышения СРБ в крови: эпилепсия, реактивные психозы, синдром хронической усталости, доброкачественные опухоли, сахарный диабет 1-го типа, подагра, тиреотоксикоз, различные вялотекущие инфекции [5, 23, 24, 33, 65, 70, 74]. При опухолевых заболеваниях даже умеренное повышение уровня СРБ в плазме крови может быть дополнительным признаком послеоперационного рецидива, метастазирования или низкой эффективности противоопухолевой терапии [39, 41, 65, 86].

В качестве критерия СВР увеличение в крови СРБ ≥10 мг/л может отмечаться при многих заболеваниях [1, 2, 5, 23, 44, 58, 62, 74, 94]:

- выраженные гнойно-воспалительные инфекции, острая малярия и другие, тяжело протекающие паразитарные инвазии, системные формы микозов, например, аспергилёза, кокцидиомикоза, кандидоза;
- некрозы; обширные хирургические вмешательства и травмы; ожоги III и IV степени или обширные обморожения;
- хроническая почечная недостаточность; преэклампсия, лимфогранулематоз; многие аутоиммунные заболевания; метастазирующие злокачественные опухоли; делокализованные васкулиты любого генеза.

Повышение уровня СРБ в крови начинается через 6-12 часов после манифестации выраженного воспалительного процесса и может удваиваться каждые 8 часов, а при сепсисе за 1-2 суток может возрасти от следовых количеств - до 1-2 г/л [75]. При этом уровень СРБ, как правило, прямо коррелируется с выраженностью тканевого поражения и воспалительного ответа. Концентрация СРБ до 20 мг/л, определяемая через 6-12 часов от начала

манифестации острого инфекционного заболевания, позволяет исключить бактериальную инфекцию в пользу вирусной, кроме новорожденных детей – у них уровень СРБ при сепсисе может не превышать 10 мг/л, но превышение этого уровня уже является показанием к антибиотикотерапии [15, 23, 65]. Напротив, у взрослых содержание СРБ в крови от 20 до 100 мг/л является обычным спутником клинически значимого локального бактериального процесса, а превышение этого уровня указывает на возможное развитие сепсиса [12, 34, 45, 71, 72]. Отсутствие положительной динамики нарастания СРБ в крови при развитии тяжёлого сепсиса и септического шока возможно при иммунной анергии или выраженной печёночной недостаточности и не является благоприятным признаком [73]. При благоприятном течении заболевания характерна обратная динамика изменения содержания СРБ в крови, которая фиксируется уже на вторые сутки, а через 8-12 суток его уровень нормализуется. Высокие уровни СРБ при септическом шоке позволяют дифференцировать его от теплового шока (обычно СРБ <20 мг/л), при том, что уровень более специфичного к бактериальной инфекции показателя – прокальцитонина может повышаться в крови при тепловом шоке в десятки раз [36]. Между тем, существенный рост СРБ отмечается и при критических состояниях асептической природы – травмах, операциях, инфаркте миокарда, краш-синдроме и ряде других тяжёлых осложнениях вне зависимости от наличия инфекции [34, 44, 58]. В этих случаях динамика концентрации СРБ в крови не является чётким прогностическим критерием гнойно-септических осложнений. Однако здесь имеют значение другие факторы СВР: прокальцитонин, цитокины, неоптерин, цитокиноподобный DAMP - HMGB-1, растворимые кофакторы толл-подобного рецептора 4 (TLR-4), а именно, sTREM-1 (ко-рецептор TLR-4 у фагоцитов) и пресепсин - растворимый фрагмент CD14 - ко-рецептора, фиксирующего ЛПС в комплексе с TLR-4 и ЛПС-связывающим белком (LBP) [9, 13, 38, 68, 69, 72]. При этом СРБ уступает как показатель критичности состояния - HMGB-1 [9, 90], как критерий активации клеток: макрофагов – неоптерину [31], эндотелиоцитов - ESM-1(эндокан) и sVEGF-R [8, 24, 72], фагоцитирующих лейкоцитов - sTREM-1 [19, 69], как критерий эффективности антибиотикотерапии – прокальцитонину [53, 61, 72] и пресепсину [22, 38], а острофазного ответа у новорожденных – LBP [13]. Этот ряд сравнений можно и продолжить. В тоже время, эти недостатки являются продолжением достоинств СРБ, поскольку он является наиболее универсальным, всесторонне апробированным при различных патологиях, относительно доступным и широко используемым в медицинской практике критерием острофазного ответа [1, 12, 23]. Те или иные недостатки имеют все известные критерии СВР, но их диагностическая эффективность повышается при комбинированном использовании [1, 2, 3, 5, 9, 53, 72].

Уровень СРБ >10 мг/л и другие признаки СВР выявляются у части пациентов и при хронических заболеваниях: болезни Крона, системных аутоиммунных процессах, тяжёлых инфекциях, необратимой ишемии бедренной артерии, терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН), ВИЧ-инфекции на стадии СПИД [5, 23, 24, 27, 48, 67, 74, 76, 80]. Однако этот уровень СРБ нехарактерен для язвенного колита, аллергических заболеваний, сахарного диабета 1-го типа, климактерического синдрома, для большинства опухолевых, многих аутоиммунных и инфекционных заболеваний [5, 23, 30, 43, 42, 51. 59, 65, 86, 93]. Данный перечень, разумеется, далеко не полон, но он показывает, что для развития хронической СВР и острофазного ответа, по-видимому, необходимы системные эффекты повреждающего фактора – генерализация продуктов тканевого распада (ишемии) или микробных антигенов, контакт крови с инородной поверхностью (гемодиализ при ТХПН), генерали-зованные признаки аутоиммунной агрессии. В отдельных случаях можно выделить более полную картину хронического системного воспаления, включая не только проявления СВР, но и признаки латентных микро-циркуляторных расстройств, хронического микротромбообразования, вторичной альтерации, на фоне нарастающих морфофункциональных изменений в жизненно важных органах [5, 6]. Высокие уровни СРБ (> 10 мг/л) не характерны для аутоиммунного тиреоидита, клапанной болезни сердца, системной красной волчанки (СКВ); но выявляются в ⅓ - ½ случаях: анкилозирующего спондилита, псориатического, реактивного и ревматоидного артритов [5, 42]. При СКВ обращает на себя внимание выраженный диссонанс между высоким уровнем цитокинемии и низким - СРБ [5], который, возможно, связан с задействованием в патогенезе СКВ циркулирующих нуклеиновых кислот, индуцирующих выработку ингибиторов продукции СРБ – интерферонов 1-го типа [42]. При этом может формироваться порочный патогенетический круг, поскольку СРБ активно связывает в кровотоке ДНК и непосредственно угнетает в клетках продукцию IFNα,β [63], а при СКВ эти процессы нарушаются [42].

У пациентов с ТХПН, находящихся на программном гемодиализе, СРБ, как критерий СВР, существенно уступает некоторым цитокинам, например, IL-8 и TNFα, но не IL-6 и IL-10 [3], несмотря на то, что, примерно, ¼-½ пациентов имеют СРБ >10 мг/л [3, 27, 40, 92]. При этом без существенной связи с этиологическим фактором: хроническим пиелонефритом и гломерулонефритом, сахарным диабетом [4]. Это может быть связано с развитием при ТХПН дистресса гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и метаболической дисфункции [18, 37]. У части пациентов с ТХПН повышенные уровни СРБ длительно сохраняются и после трансплантации донорской почки, а различные морфологические варианты хронического отторжения трансплантата у них часто протекает на фоне СВР и при мониторировании этого процесса СРБ может применяться в составе интегральных критериев СВР [6].

Заключение

Таким образом, до настоящего времени СРБ остаётся ключевым фактором острофазного ответа при острых и хронических заболеваниях. Однако его использование

как критерия СВР (>10 мг/л) или фактора риска кардиоваскулярной патологии (3-10 мг/л) требует учёта специфики заболевания, выбора режима мониторирования, а в ряде случаев, определение СРБ целесообразно проводить в комплексе с другими критериями СВР [1, 9, 13, 72].■

Гусев Евгений Юрьевич, *д.м.н., проф., заведующий лабораторией иммунологии воспаления ИИФ УрО РАН, г. Екатеринбург; Адрес для переписки - 620019, Екатеринбург, Краснолесья, 14/4, 40, e.gusev@iip.uran.ru; gusev36@mail.ru, Т. 8-902-27-28-496*

Литература:

1. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В. Методология изучения системного воспаления. Цитокины и воспаление 2008; 7 (1): 15−23.
2. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А. и др. Варианты развития острого системного воспаления. Цитокины и воспаление 2008; 7 (2): 9−17.
3. Гусев Е.Ю., Соломатина Л.В., Журавлцва Ю.А., Зубова Т.Э. Системная воспалительная реакция у больных с терминальной хронической почеч-ной недостаточностью. Нефрология и диализ. 2008; 10 (3-4): 248-53.
4. Гусев Е.Ю., Соломатина Л.В., Журавлева Ю.А., Зубова Т.Э. Сравнительный анализ показателей системной воспалительной реакции у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. Нефрология и диализ. 2009; 11 (2): 123-8.
5. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Журавлева Ю.А., Соломатина Л.В., Зубова Т.Э. Варианты развития хронического системного воспаления. Медицинская иммунология 2009; 11 (2-3): 131-140.
6. Гусев Е.Ю., Соломатина Л.В., Паньшина Е.В., Журавлева Ю.А., Зубова Т.Э. Системное воспаление при хронической дисфункции трансплантированной почки. Нефрология и диализ. 2011;·13 (2): 82-8.
7. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Эволюция воспаления. Цитокины и воспаление 2012; 11 (4): 5-13.
8. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть. 1. Общая характеристика процесса. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 2012; 4: 3-14.
9. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть. 3. Предпосылки несиндромального подхода. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 2013; 3: 3-14.
10. Молекулярные механизмы воспаления. Учебное пособие. Черешнева В. А. (ред.). Екатеринбург: УрО РАН; 2010. 261 с.
11. Назаров П.Г., Полевщиков А.В., Галкина Е.В., Бутюгов А.А., Исаков Д.В. Пентраксины в процессах неспецифической резистентности и иммунорегуляции. Медицинская иммунология 1999; 1 (1-2): 59-72.
12. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. СПб: Наука; 2001. 423с.
13. Павлушкина Л.В., Черневская Е.А., Дмитриева И.Б., Белобородова Н.В. Биомаркеры в клинической медицине. Лаборатория 2013; 3: 10-4.
14. Перельмутер В.М., Одинцов Ю.Н., Климентьева Т.К. Тафтсин − естест-венный иммуномодулятор. Возможная роль в опухолевой прогрессии. Сибирский онкологический журнал 2004; 4 (12): 57-62.
15. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. Иммунотропные эффекты С-реактивного белка. Иммунология 1993; 4: 6-10.
16. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. С-реактивный белок и сывороточный амилоид Р: роль в иммунорегуляции. Иммунология 1998; 4: 4-10.
17. Трулцв А.С. Роль Fcц-рецепторов в реализации биологического действия С-реактивного белка на иммунокомпетентные клетки (автореф. дисс. канд. биол. наук): Санкт-Петербург; 2013.
18. Соломатина Л.В., Журавлцва Ю.А., Гусев Е.Ю. Концепция MIA-синдрома и системного воспаления при терминальной почечной недостаточности. Нефрология 2009; 13 (4): 64-9.
19. Филиппова Ю.Ю. Характеристика паттернов информативных лабораторных показателей развития системного-инфекционного процесса у больных с тяжцлыми термическими травмами (автореф. дисс. канд. биол. наук): Челябинск; 2013.
20. Aas V., Sand K.L., Asheim H.C., Benestad H.B., Iversen J.G. C-reactive protein triggers calcium signalling in human neutrophilic granulocytes via FcцRIIa in an allele-specific way. Scand J Immunol 2013; 77 (6): 442-51.
21. Abrams S.T., Zhang N., Dart C. et al. Human CRP defends against the toxicity of circulating histones. J Immunol 2013; 191 (5): 2495-502.
22. Agilli M., Sener I., Yesildal F. et al. New Marker for the Diagnosцs of Sepsis: Presepsin. J Invest Biochem 2012; 1(1): 55-7.
23. Agrawal A., Singh P.P., Bottazzi B., Garlanda C., Mantovani A. Pattern recognition by pentraxins // Adv Exp Med Biol 2009; 653: 98−116. (СРБ, ОБЗОР)
24. Araszkiewicz A., Sobieska M., Wierusz-Wysocka B. C-reactive protein correlates with markers of endothelial dysfunction in type 1 diabetic patients. Centr Eur J Immunol 2004; 29 (1): 10-4.
25. Arcoleo F, Milano S, D'Agostino P. et al. Effect of partially modified retro-inverso analogues derived from C-reactive protein on the induction of nitric oxide synthesis in peritoneal macrophages. Br J Pharmacol 1997; 120 (7):1383-1389.
26. Ayala A., O'Neill P.J., Uebele S.A., Herdon C.D., Chaudry I.H. Mechanism of splenic immunosuppression during sepsis: key role of Kupffer cell mediators. J Trauma 1997; 42 (5): 882-8.
27. Bazeley J., Bieber B., Li Y., Morgenstern H. et al. C-Reactive Protein and Prediction of 1-Year Mortality in Prevalent Hemodialysis Patients. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6 (10): 2452−61.
28. Bharadwaj D., Stein M-P., Volzer M., Mold C., Du Clos T.W. The Major Receptor for C-reactive protein on Leukocytes Is Fcц Receptor II. J Exp Med 1999; 190 (4): 585−90.
29. Black S., Kushner I., Samols D. C-reactive protein. The Journal of Biological Chemistry 2004; 279: 48487-90.
30. Bonifacio E., Mollenhauer U., Buuck D., Ziegler A.G. C-reactive protein concentration is not related to islet autoimmunity status in offspring of parents with type 1 diabetes. Clin Immunol 2005; 115 (2): 173-7.
31. Boseila S, Seoud I., Samy G. et al. Serum Neopterin Level in Early Onset Neonatal Sepsis. Journal of American Science 2011; 7 (7): 343-52.
32. Brock R. W., Nie R.G., Harris K.A., Potter R.F. Kupffer cell-initiated remote hepatic injury following bilateral hindlimb ischemia is complement dependent. Am J

Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001; 280: 279-84.
33. Carpenter L.L., Gawug C.E., Tyrka A.R., Price L.H. C-reactive protein, early life stress, and wellbeing in healthy adults. Acta Psychiatr Scand 2012; 126 (6): 402–10.
34. Chan Y.L., Liao H.C., Tsay P.K. et al. C-reactive protein as an indicator of bacterial infection of adult patients in the emergency department. Chang Gung Med J 2002; 25 (7): 437-45.
35. Clark M. The onset of fever: new insights into its mechanism. Progress in Brain Research 2007; 162: 3-14.
36. Dahan E., Dichtwald S., Amar E., Sorkine P., Weinbroum A.A. Low plasma C-reactive protein level as an early diagnostic tool for heatstroke vs central nervous system-associated infection in the ED. Am J Emerg Med 2013; 31 (8): 1176-80.
37. Dhingra R., Gona P., Nam B. et al. D'Agostino R.B. Sr., Wilson P.W., Benjamin E.J., O'Donnell C.J. C-reactive protein, inflammatory conditions and cardiovascular disease risk. Am J Med 2007; 120 (12): 1054-62.
38. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G. et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. J Infect Chemother 2012; 18 (6): 891-7.
39. Fang H.Y., Huang X.Y., Chien H.T. et al. Refining the role of preoperative C-reactive protein by neutrophil/lymphocyte ratio in oral cavity squamous cell carcinoma. Laryngoscope 2013; 23 (11): 2690-9.
40. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al. Hypoalbuminemia, cardic morbidity and mortality in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 1996; 7 (5): 728-36.
41. Fukuchi M., Kuwabara K., Tsuji Y. et al. C-reactive protein is a negative independent factor in patients with stage IV colorectal cancer undergoing oxaliplatin-based chemotherapy. Anticancer Res 2013; 33 (11):5051-5.
42. Gaitonde S., Samols D., Kushner I. C-reactive protein and Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Care & Research 2008; 59 (12): 1814 –20.
43. Galez D., Dodig S., Raos M., Nogalo B. C-reactive protein in children with asthma and allergic rhinitis. Biochemia Medica 2006; 16 (2): 163-9.
44. Gosling P., Dickson G.R. Serum C-reactive protein in patients with serious trauma. Injury 1992; 23 (7): 483-6.
45. Gradel K.O., Jensen T.G., Kolmos H.J. et al. Does C-reactive protein independently predict mortality in adult community-acquired bacteremia patients with known sepsis severity? APMIS 2013; 121 (9): 835-42.
46. Hafenrichter D.G., Roland C.R., Mangino M.J., Flye M.W. The Kupffer cell in endotoxin tolerance: mechanisms of protection against lethal endotoxemia. Shock 1994; 2 (4): 251-256.
47. Heath N.M., Chesney S.A., Gerhart J.I. et al. Interpersonal violence, PTSD, and inflammation: potential psychogenic pathways to higher C-reactive proteinlevels. Cytokine 2013; 63 (2): 172-8.
48. Herzig K.A., Purdie D.M., Chang W. et al. Is C-reactive protein a useful predictor of outcome in peritoneal dialysis patients. J Am Soc Nephrol 2001; 12 (4): 814-21.
49. Hildebrand F., Hubbard W.J., Choudhry M.A. et al. Kupffer cells and their mediators: the culprits in producing distant organ damage after trauma-hemorrhage. Am J Pathol 2006; 169 (3): 784-94.
50. Hsieh Y-C., Frink M., Thobe B.M. et al. 17ц-Estradiol downregulatets Kupffer cell TLR4- dependent p38 MAPK pathway and normalizes inflammatory cytokine production following trauma-hemorrhage. Mol Immunol 2007; 44 (9): 2165–2172.
51. Kadakal F., Aras G., Kanmaz D. et al. The assessment of high sensitivity C-reactive protein as a systemic marker in moderate asthma patients and changing levels by inhaled corticosteroids. J Pak Med Assoc 2013; 63 (7): 893-8.
52. Kaur G., Rao L.V.M., Agrawal A., Pendurthi U.R. Effect of wine phenolics on cytokine-induced C-reactive protein expression. J Thromb Haemost 2007; 5 (6): 1309–17.
53. Kibe S., Adams K., Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. J Antimicrob Chemother 2011; 66 (Suppl 2): ii33 –ii40.
54. Knolle P., Schlaak J., Uhrig A. et al. Human Kupffer cells secrete IL-10 in response to lipopolysaccharide (LPS) challenge. J Hepatol. 1995; 22 (2): 226-9.
55. Kulsoom B., Hasnain S. N.Association of Serum C-reactive protein and LDL: HDL with Myocardial Infarction. J Pak Med Assoc 2006; 56 (7): 318-22.
56. Kurtz E.G., Ridker P.M., Rose L.M. et al. Oral postmenopausal hormone therapy, C-reactive protein and cardiovascular outcomes. Menopause 2011; 18 (1): 23–29.
57. Lakoski S.G., Cushman M., Palmas W. et al. The Relationship between Blood Pressure and C-reactive protein in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis MESA 2005; 46 (10): 1869-74.
58. Lee D-G., Lee K-S., Shim J-J., Yoon S-M., Bae H.G. Prognostic Value of the C-reactive Protein Levels in the Head Injury. J Kor Neurotraumatol Soc 2005; 1 (1): 57-60.
59. Lin R.Y.,Trivino M.R., Curry A. et al. Interleukin 6 and C-reactive protein levels in patients with acute allergic reactions: an emergency department-based study. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 87 (5): 412-6.
60. Marnell L., Mold C., Du Clos T.W. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. Clin Immunol 2005; 117 (2): 104-11.
61. Meisner M., Adina H., Schmidt J. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. Critical Care 2006; 10 (1): R1.
62. Mirzaie1 F., Rahimi-Shorbaf F., Hossian Kazeronie A. Association of maternal serum C- reactive protein levels with severity of preeclampsia. Acta Medica Iranica 2009; 47 (4): 293-6.
63. Mold C., Clos T.W. C-reactive protein inhibits plasmacytoid dendritic cell interferon responses to autoantibody immune complexes. Arthritis Rheum 2013; 65 (7): 1891-901.
64. Mukherjee S., Chatterjee S., Sarkar S. et al. Mollusc C-reactive protein crosses species barrier and reverses hepatotoxicity of lead in rodent models. Indian J Exp Biol 2013; 51 (8): 623-34.
65. Musunuru K., Kral B.G., Blumenthal R.S. et al. The use of high sensitivity C-reactive protein in clinical practice. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2008; 5 (10): 621–35.
66. Nazmi A., Victora C.G. Socioeconomic and racial/ethnic differentials of C-reactive protein levels: a systematic review of population-based studies. BMC Public Health 2007; 7: 212.
67. Noursadeghi M., Miller R.F. Clinical value of C-reactive protein measurements in HIV-positive patients. Int J STD AIDS 2005; 16 (6): 438-41.
68. Oliveira C.F., Botoni F.A., Oliveira C.R. et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. Crit Care Med 2013; 41 (10): 2336-43.
69. Palmiere C., Bardy D., Mangin P., Augsburger M. Value of sTREM-1, procalcitonin and CRP as laboratory parameters for postmortem diagnosis of sepsis. J Infect. 2013; 67 (6): 545-55.
70. Park C.W., Yoon B.H., Park J.S., Jun J.K. An elevated maternal serum C-reactive protein in the context of intra-amniotic inflammation is an indicator that the

development of amnionitis, an intense fetal and AF inflammatory response are likely in patients with preterm labor: clinical implications. J Matern Fetal Neonatal Med 2013; 26 (9): 847-53.
71. Pepys M.B., Hirschfield G.M. C-reactive protein: a critical update // J Clin Invest 2003; 111 (12): 1805–12.
72. Pierrakos C., Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. Critical Care 2010; 14 (1): R15.
73. Pinato D.J., Bains J., Irkulla S. et al. Advanced age influences the dynamic changes in circulating C-reactive protein following injury. J Clin Pathol 2013; 66 (8): 695-699.
74. Poole E.M., Lee I.M., Ridker P.M. et al. A prospective study of circulating C-reactive protein, interleukin-6, and tumor necrosis factor ц receptor 2 levels and risk of ovarian cancer. Am J Epidemiol 2013; 178 (8): 1256-64.
75. Pyvoa P., Teixeira-Pinto A.M., Carneiro A.H. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. Crit Care 2011; 15 (4): R169.
76. Qureshi A, Alvestrand A, Divino-Filho J. et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2002; 13 (Suppl 1): 28-36.
77. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A., Sacks F., Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Circulation 1999; 100 (3): 230-35.
78. Ridker P.M. Cardiology Patient Page. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. Circulation 2003; 108: 81-5.
79. Ridker P.M. C-Reactive Protein, Inflammation, and Cardiovascular Disease Clinical Update. Tex Heart Inst J 2005; 32 (3): 384–6.
80. Sage E.K., Noursadeghi M., Evans H.E. et al. Prognostic value of C-reactive protein in HIV-infected patients with Pneumocystis jirovecii pneumonia. Int J STD AIDS 2010; 4: 288-92.
81. Salter M.L., Lau B., Mehta S.H. et al. Correlates of elevated interleukin-6 and C-reactive protein in persons with or at high risk for HCV and HIV infections. J Acquir Immune Defic Syndr 2013; 64 (5): 488-95.
82. Sasaki T., Motoyama S., Sato Y. et al. C-reactive protein inhibits lymphangiogenesis and resultant lymph node metastasis of squamous cell carcinoma in mice. Surgery 2013; 154 (5): 1087-92.
83. Shih H.H., Zhang S., Cao W. et al. CRP is a novel ligand for the oxidized LDL receptor LOX-1. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009; 296: 1643–50.
84. Singh S.K., Prayther D.C., Moorman J.P., Rusicol A.E., Agrawa A. C-Reactive Protein-Bound Enzymatically Modified Low-Density Lipoprotein Does Not Transform Macrophages into Foam Cells1. J Immunol 2008; 180 (6): 4316–22.
85. Szalai A.J. C-reactive protein (CRP) and autoimmune disease: facts and conjectures. Clin Dev Immunol 2004; 11 (3-4): 221-6.
86. Toiyama Y., Inoue Y., Saigusa S. et al. C-reactive protein as predictor of recurrence in patients with rectal cancer undergoing chemoradiotherapy followed by surgery. Anticancer Res 2013; 33 (11): 5065-74.
87. Tonstad S., Cowan J.L. C-reactive protein as a predictor of disease in smokers and former smokers: a review. Int J Clin Pract 2009; 63 (11): 1634–41.
88. 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. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 2094-9.
89. Velivala A.P., Madhav V., Babu P. C-reactive protein as a marker for insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease in non-obese South Indian population. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) 2013; 6 (Issue 2): 44-8.
90. Wang H., Yang H., Tracey K.J. Extracellular role of HMGB1 in inflammation and sepsis. J Intern Med 2004; 255 (3): 320-31.
91. Wanner G.A., Ertel W., Mьller P. et al. Liver ischemia and reperfusion induces a systemic inflammatory response through Kupffer cell activation. Shock 1996; 5 (1): 34-40.
92. Wanner C, Metzger T. C-reactive protein-a marker for all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2002; 17 (suppl 8): 29-32.
93. Zebrack J.S., Anderson J.L. Role of inflammation in cardiovascular disease: how to use C-reactive protein in clinical practice. Prog Cardiovasc Nurs 2002; 17 (4): 174-85.
94. Yousuf O., Mohanty B.D., Martin S.S. et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? J Am Coll Cardiol 2013; 62 (5): 397-408.
95. Yudkin J.S., Stehouwer C.D., Emeis J.J., Coppack S.W. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 972-8.