

# С-реактивный белок - «золотой маркер», многозначительный и незаменимый

Вельков В.В.,  
кандидат биологических наук  
ЗАО «ДИАКОН»,  
Проспект Науки 5, г. Пущино,  
Московская обл., 142290.

«С-реактивный белок? Да он сто лет как известен... Что там может быть нового? Ну, неспецифический маркер воспалений. На восемь бед – один ответ. А на какую именно? Уж лучше измерять СОЭ, дешево и сердито. Да и лечащему врачу ничего долго объяснять не надо...»

Во-первых – не сто лет, а 75. Именно в 1930 г и был он открыт, когда при изучении белков сыворотки крови обнаружилось, что один из них содержался только в плазме пациентов, имевших острые заболевания. И, что особенно важно, и в присутствии ионов кальция он связывался с С-полисахаридом пневмококка. Тогда же и было высказано осторожное предположение: этот белок как-то участвует в воспалительных процессах (1). В те времена трудно было даже представить, какая роль будет С-реактивному белку (**СРБ**) уготована в медицине и, в особенности, в клинической лабораторной диагностике.

А во-вторых, лечащему врачу рассказать о современном применении измерений СРБ для клинической диагностики просто необходимо.

## 1. Структура и функции СРБ

СРБ, как оказалось, принадлежит к эволюционно древнему, жизненно важному семейству белков, названному пентраксинами. В процессе эволюции СРБ появляется уже у членистоногих, которые возникли по крайней мере 500 млн лет назад. СРБ состоит из 5 одинаковых субъединиц, нековалентно связанных между собой – отсюда и название – пентраксины. Молекулярная масса каждой субъединицы - 21-23 кДа, что дает в целом молекулярную массу слегка большую, чем 100 000 (см. обзоры 2, 3). Каждый из представителей семейства пентраксинов имеет специфический участок (т.н. «карман»), в котором находится участок связывания с ионами кальция. Это необходимо для того, чтобы белок после этого связывал лиганды (в частности, фосфохолин - гидрофобный компонент клеточных мембран). Другой участок пентраксинов отвечает за связывание рецепторов и С1q комплемента. Таким образом, одним своим участком СРБ «опознает врага» - чужеродный антиген, а другим привлекает к нему средства для его уничтожения. В целом, СРБ имеет много свойств, характерных для иммуноглобулинов: он связывается с бактериальными полисахаридами и гликолипидами, с поврежденными мембранами и с экспонированными ядерными антигенами. А это, в свою очередь, приводит к связыванию с С1q и к активации классического каскада комплемента, что в результате вызывает фиксацию расщепленных продуктов фаголитического комплемента. СРБ также связывается с Fc-рецепторами и повышает фагоцитоз определенных антигенов и микроорганизмов (4-8).

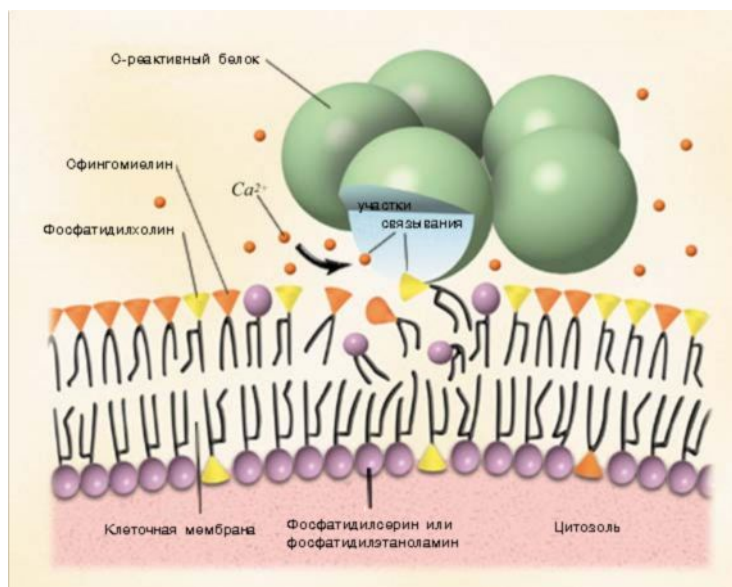


Рис.1. Схема связывания СРБ с компонентами клеточной стенки бактерий.

СРБ, выделенный из сыворотки с помощью аффинной хроматографии, был назван нативным СРБ. За последние несколько десятилетий биохимические и физиологические характеристики СРБ изучались именно на нативном СРБ. Структурный анализ и применение моноклональных антител подтвердили, что СРБ – это действительно «двуликий Янус» - все пять участков связывания с фосфохолином расположены на одной поверхности пентамера (B face). А на другой стороне пентамера (A face) расположены сайты связывания с лигандами С1q комплемента. С СРБ связываются так же и другие лиганды, как, например, фосфорилэтиленмоноамин, поликатионы, хроматин и гистоны, а так же фибронектин (9, 10). Связываясь с разными лигандами СРБ выполняет разные функции (11).

В 1983 г было сообщено об обнаружении новой формы СРБ при обработке его препаратов ЭДТА-мочевинной. По сравнению с нативным СРБ этот вариант имел при электрофорезе более быструю подвижность и пониженную растворимость, оказалось, что «новая» форма СРБ ускоряла агрегацию тромбоцитов и секрецию серотонина, модулировала метаболизм арахидоновой кислоты, стимулировала высвобождение интерлейкина и др. Этот «новый» СРБ, названный потом «нео-СРБ», имеет антигенные детерминанты, отличные от тех, которые имеет нативный СРБ и состоит из свободных мономеров СРБ, а не из пентамеров. Другое название этой формы СРБ – мСРБ (мономерный). С помощью моноклональных антител антигены нео-СРБ были обнаружены на поверхности человеческих периферийных лимфоцитов крови, на поверхности киллерных клеток, (и) на В клетках, и др (12-14).

Совсем недавно функциональность мСРБ была подтверждена весьма детально. Как известно, концентрации СРБ резко возрастают при воспалительном ответе, вызывая коронарные заболевания за счет прямой активации эндотелиальных клеток. Показано, что для этого процесса необходим переход от нативного пентамерного СРБ в его мономерные формы (мСРБ). В культуре эндотелиальных клеток артерий человека именно мСРБ вызывает быстрое повышение концентраций компонентов воспалительного ответа, таких как моноцитный хемоаттрактантный белок-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), интерлейкин-8 и др. Нативный СРБ такого эффекта не давал. Полагается, что для индукции противовоспалительного процесса необходим переход пентамерной формы СРБ в мономерную (15).

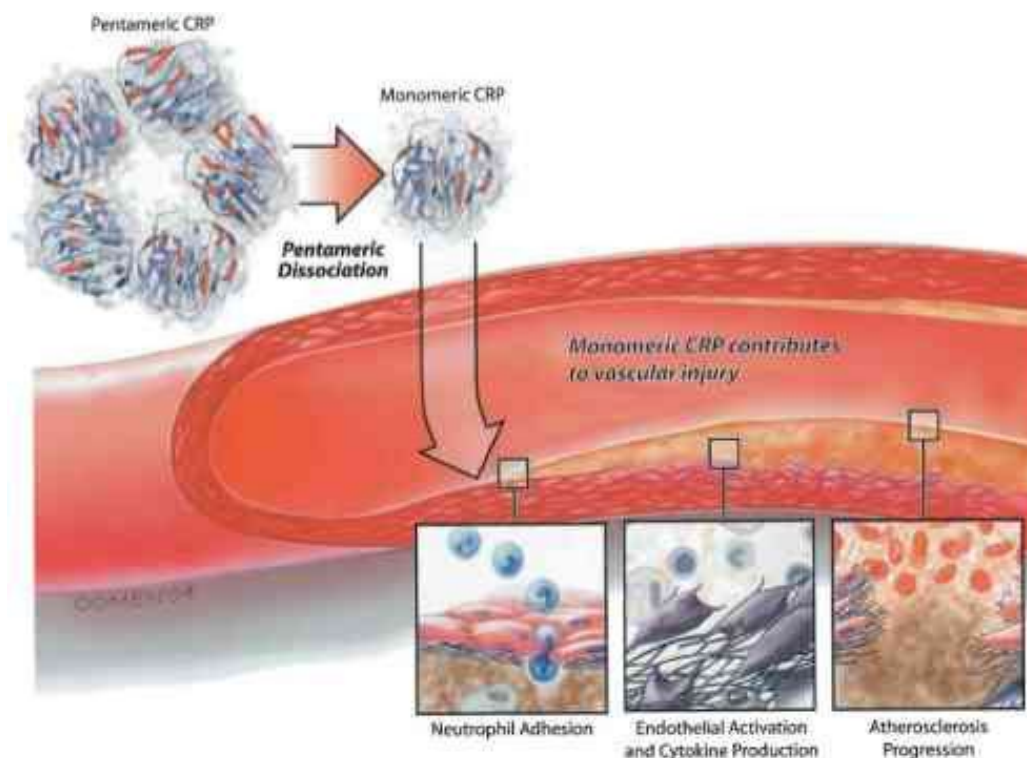


Рис.2. Переход СРБ из пентамерной формы в мономерную приводит к адгезии нейтрофилов, к активации эндотелия и продукции цитокинов, к развитию атеросклероза.

А совсем недавно СРБ преподнес еще один сюрприз. Ранее полагалось, что субъединицы СРБ не гликозилированы (т.е., не содержат углеводного компонента). Но в 2003 г факт ковалентной модификации СРБ, и при том двух разных типов, был установлен экспериментально. Оказалось, модификация может идти как за счет гликозилирования, так и путем укорочения аминокислотной последовательности с С- и N-концов белковой молекулы. Это обнаружилось, когда изучали препараты СРБ, выделенные из сыворотки больных с промежуточным воспалительным ответом, вызванном: системной красной волчанкой, острым лимфобластным лейкозом (acute lymphoblastic leukaemia), туберкулезом, висцеральным лейшманиозом (visceral leishmaniasis), синдромом Кушинга и остеогенной саркомой (osteogenic sarcoma). Индуцированный

уровень СРБ в индивидуальных препаратах составлял 22–342 мкг/мл, что соответствовало повышению его базовой концентрации (0,5 мкг/мл) в 42-684 раз. Гликозилирование было показано с использованием аналитического набора Digoxigenin kits, обработкой нейраминидазой и связыванием с лектинами. В гликозилированных препаратах СРБ с помощью газо-жидкостной хроматографии, масс-спектрологии и флуориметрии было показано присутствие сиаловой кислоты, глюкозы, галактозы и маннозы. В препаратах СРБ, полученных из сыворотки пациентов с синдромом Кушинга и остеогенной саркомой обнаружено отсутствие двух пептидных фрагментов, одного, длиной в 6 аминокислот, с N-конца и другого, длиной в 3 аминокислоты, с C-конца. Как показало компьютерное моделирование, отсутствие этих пептидов практически не затронуло важные функциональные участки молекулы СРБ. Полагается, что утрата двух концевых пептидов стимулирует гликозилирование СРБ (16). Функциональное значение гликозилирования СРБ, которое происходит при разных патологических процессах, пока не выяснено. Возможно, что такие формы СРБ имеют такие измененные функциональные характеристики, как, например, эффективность связывания с вирусами, бактериями и другими патогенами и, может быть, разную способность активировать различные пути комплемента.

В общем, СРБ – это весьма мультифункциональный белок **острой** фазы, играющий важную роль при воспалениях, при защите от чужеродных агентов, при некрозах и, что существенно, в аутоиммунных процессах. Теперь – несколько слов об острой фазе.

## 2. СРБ – центральный компонент острой фазы

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

При вирусных инфекциях, метастазировании опухолей, вялотекущих хронических и некоторых системных ревматических заболеваниях концентрации СРБ повышаются до 10-30 мг/л.

При бактериальных инфекциях, при обострении некоторых хронических воспалительных заболеваний (например, ревматоидного артрита) и при повреждении тканей (хирургические операции, острый инфаркт миокарда) концентрации СРБ возрастают до 40-100 мг/л (а иногда и до 200 мг/л).

Тяжелые генерализованные инфекции, ожоги, сепсис – повышают СРБ почти запредельно – до 300 г/л и более того. Но при воспалениях вместе с СРБ повышаются концентрации и других белков (2, 3, 17-26).

## 3. Что вызывает синтез белков острой фазы

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

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

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

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

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

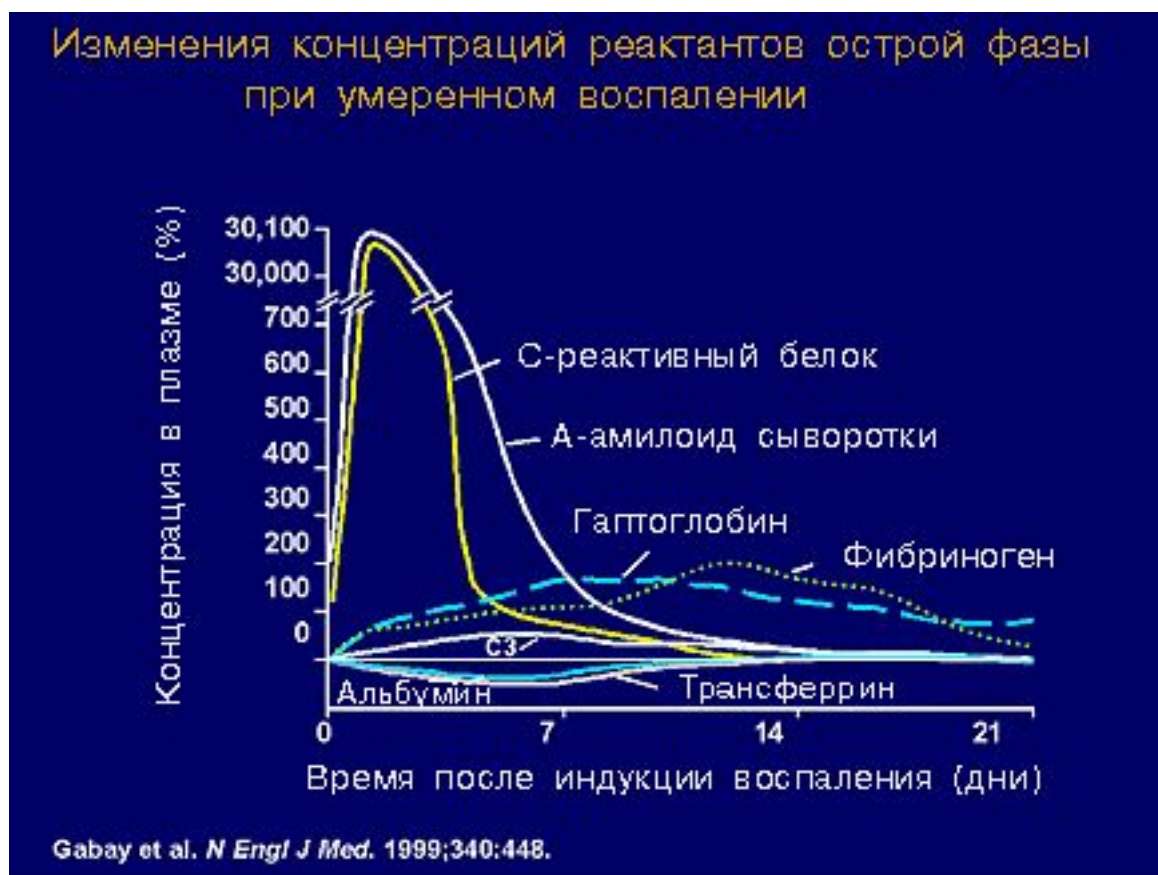


Рис.3. Изменения концентрации реактантов ОФ при умеренном воспалении.

**«Главные» белки ОФ** у человека - это СРБ и амилоидный А белок сыворотки крови. Концентрации этих белков в сыворотке здорового человека (в г/л) < 0.005, но при повреждениях они *возрастают очень быстро* (в первые 6-8 часов) и *весьма значительно* (в 20-100 раз, а иногда и в 1000 раз).

**Вторая группа** - белки, концентрация которых *увеличивается существенно* (в 2 - 5 раз). Это - орозомукоид (кислый  $\alpha_1$ -гликопротеид), в норме - 0,4 - 1,3;  $\alpha_1$ -антитрипсин (ингибитор протеиназ), в норме - 1,4 - 3,2; гаптоглобин - 0,5 - 3,2; фибриноген, в норме - 1,8 - 3,5 (плазма). Ясно, что тесты на эти белки могут иметь большую информативность при многих заболеваниях.

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

**Четвертая группа** - это, т.н. нейтральные реактанты ОФ, *концентрации* которых остаются в пределах нормы. Однако и они принимают участие в реакциях острой фазы воспаления. Это  $\alpha_1$ -макроглобулин, гемопексин, амилоидный Р белок сыворотки крови, иммуноглобулины.

**Пятая группа** - «негативные» реактанты ОФ. Их *уровень может снижаться* на 30-60%. Наиболее диагностически значимые из них – альбумин (37 – 53), трансферрин, (2,3 - 4,3), преальбумин (0,25 - 0,45). Уменьшение концентрации отдельных белков в ОФ может быть вызвано как снижением их синтеза, так и увеличением их потребления, либо изменением их распределения в организме.

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



**СРБ**, как уже говорилось, способен связывать широкий спектр лигандов - компонентов микроорганизмов, токсинов, частиц поврежденных тканей, препятствуя тем самым их распространению. А продукты такого взаимодействия, в свою очередь, активируют комплемент по классическому пути, стимулируя процессы фагоцитоза и удаления вредных продуктов. СРБ может так же взаимодействовать и с Т-лимфоцитами, фагоцитами и тромбоцитами, регулируя их функции в условиях воспаления.

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

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

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

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

И более того, целый ряд белков ОФ обладает антипротеазной активностью. Это **ингибитор протеиназ (α-антитрипсин), антихимотрипсин, α-макроглобулин**. Их роль в ОФ - ингибирование активности эластазоподобных и химотрипсиноподобных протеиназ, поступающих из гранулоцитов в воспалительные экссудаты и вызывающих вторичное повреждение тканей. Для начальных стадий ОФ обычно характерно *снижение* уровней этих ингибиторов, но вслед за этим происходит повышение их концентрации, вызванное увеличением их синтеза. Специфические ингибиторы протеолитических каскадных систем, комплемента, коагуляции и фибринолиза регулируют изменение активности этих важнейших биохимических путей в условиях воспаления. И поэтому если при септическом шоке или остром панкреатите ингибиторы протеиназ снижаются - это весьма плохой прогностический признак (2, 3, 8, 10, 19). Об измерении концентрации главных реактантов ОФ – см. стр. 13-15 и 19-23).

## 5. О чем предупреждает высокий уровень СРБ?

Для диагностики и для мониторинга течения хронических процессов весьма целесообразно следить не только за изменением концентрации СРБ, но и за изменениями уровней более медленно реагирующих маркеров ОФ **α1-кислого гликопротеида (орозомукоида)** и **К-ингибитора протеиназ**. Наблюдение только за одним маркером воспаления рискованно; у некоторых больных возможен дисгармоничный острофазный ответ.

Более того, повышенное потребление в организме **гаптоглобина, С3 компонента комплемента, фибриногена** может указывать на наличие другого патологического процесса, сопровождающего воспаление. Включение в исследование негативных белков ОФ, таких как **альбумин, трансферрин**, позволяет получить дополнительные данные о хроническом процессе, общем катаболизме белков, о вовлеченности сосудов в развитие патологии.

### 5.1. При острых заболеваниях

**Бактериальная инфекция.** Именно при ней наблюдаются самые высокие уровни СРБ (*100 мг/л и выше*). При эффективной терапии концентрация СРБ снижается уже на следующий день, а если этого не происходит, с учетом изменений уровней СРБ, решается вопрос о выборе другого антибактериального лечения.

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

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

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

**Послеоперационные осложнения.** Если в течение 4-5 дней после хирургической операции СРБ продолжает оставаться высоким (или увеличивается), это указывает на развитие осложнений (пневмонии, тромбоза, раневого абсцесса).

**Сопутствующие бактериальные инфекции.** При любых заболеваниях, либо после операции присоединение бактериальной инфекции, будь то местный процесс или сепсис, сопровождается повышением

уровней белков ОФ, концентрация СРБ становится большей, чем 100 мг/л. При этом повышаются так же  $\alpha_1$ -антитрипсин и орозоумукоид.

**Некроз тканей.** Некроз тканей вызывает острофазный ответ, аналогичный тому, который возникает при бактериальной инфекции. Острофазный ответ возможен при инфаркте миокарда, при опухолевых некрозах тканей почки, легкого, толстого кишечника. Если при высоком уровне белков ОФ не удастся обнаружить явных признаков воспаления, это четкое указание, что больного следует обследовать на наличие злокачественного заболевания

## **5.2. При контроле эффективности лечения хронических заболеваний**

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

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

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

**Злокачественные опухоли.** В этих случаях возможны различные изменения уровней белков ОФ, это зависит от присоединения инфекции, от некроза тканей, от нарушения функций органов вследствие возникновения непроходимости респираторных путей или желудочно-кишечного тракта, от влияния иммуносупрессии и химиотерапии. Массивный острофазный ответ наблюдается при некрозе солидных опухолей. Лимфомы, напротив, редко сопровождаются тканевым некрозом и изменением спектра белков плазмы. При миеломе возможна очень сильная ОФ, вызванная повышенным синтезом ИЛ-6 опухолевыми клетками - это плохой прогностический признак.

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

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

Таким образом, значительное повышение уровня СРБ и других белков ОФ может достаточно четко указывать как на диагноз, так и на эффективность проводимой терапии. (2, 3, 8, 10, 19). Но этим клиническое значение определений концентраций СРБ далеко не исчерпывается. В 1680 г. Антуан Ван Ливенгук увеличил чувствительность человеческого глаза в 270 раз и заглянув в микроскоп, увидел жизнь в совершенно новом измерении. То же самое произошло и с СРБ, когда в 1994-1997 гг. был открыт новый высокочувствительный метод измерения его концентраций (см. обзоры 28-31).

## **6. hs-CRP (hs-СРБ) - высокочувствительный метод измерения концентрации СРБ**

Классические методы определения концентрации СРБ в плазме/сыворотке крови - это радиальная иммунодиффузия, иммунотурбидиметрия и нефелометрия. Повышенные концентрации СРБ, которые определяются при патологии, находятся в интервале 5 – 500 мг/л и более, т.е. лежат в пределах диапазона концентраций, определяемых указанными методами. И весьма долго диагностическое значение СРБ соотносили именно с показателями, превышающими 5 мг/л. А при концентрации СРБ меньше 5 мг/л констатировали отсутствие системного воспалительного ответа, и вообще, точное определение концентрации СРБ не считали клинически значимым. Но только до тех пор, пока для повышения чувствительности анализа антитела к СРБ стали иммобилизовать на частицах латекса. Это увеличило чувствительность определения СРБ примерно в 10 раз. И нижняя граница области определения СРБ при использовании *высокочувствительной (hs – high sensitive or highly sensitive) иммунотурбидиметрии с латексным усилением* теперь составляет примерно 0,5 мг/л. В результате, в лабораторную практику были внедрены наборы, позволяющие определять концентрации СРБ, которые раньше считались «нормальными», «следовыми» или просто «фоновыми». Сейчас такие концентрации называют базовыми (см. стр. 14-15).

Базовая концентрация СРБ – это тот его уровень, который стабильно выявляется у практически здоровых лиц, а также у пациентов при отсутствии острого воспалительного процесса или вне обострения заболевания. Именно для определения базовых уровней СРБ используют методы hsСРБ.

Вот основные причины, которые привели к широкому распространению метода hs СРБ: 1) hs СРБ прост и применим даже в амбулаторных условиях; 2) результаты определения hsСРБ в свежей, в хранившейся и в замороженной плазмах практически не отличаются; 3) в отличие от короткоживущих цитокинов (для которых характерны суточные колебания концентраций), уровни hsСРБ достаточно стабильны из-за относительно длительного периода его полувыведения из организма; 4) метод hsСРБ стандартизован, имеются стандарты СРБ, аттестованные ВОЗ и надежные контрольные материалы (17,18).

## 6.1. О чем говорят изменения базовых концентраций СРБ?

**Сердечно – сосудистые заболевания.** В результате многочисленных и широкомасштабных исследований установлено, что измерения базовых уровней СРБ имеют прогностическое значение, которое позволяет оценить **степень риска развития:**

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

При базовых концентрациях СРБ (мг/л):

- меньших 1.0 – риск сосудистых осложнений (острый инфаркт миокарда, инсульт) – минимальный,
- при 1,1 – 1.9 – низкий,
- при 2,0 – 2,9 – умеренный,
- при больших, чем 3 мг/л - высокий.

В целом, уровни hsСРБ от 3 до 10 мг/л - признак вялотекущего воспалительного процесса и связаны с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Для стратификации рисков сердечно – сосудистых заболеваний значимым является уровень СРБ, не превышающий 10 мг/л. Если уровень СРБ выше - он связан с острым воспалением, хроническим заболеванием, травмой и др.

**При остром коронарном синдроме** дестабилизацию (разрыв) атеромы и образование тромба связывают с процессами воспаления. У больных нестабильной стенокардией повышенный базовый уровень hsСРБ 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 hsСРБ был повышен (> 3 мг/л) практически у всех (98%) пациентов.

**Риск ранней летальности.** При стратификации риска ранней (до 14 дней) летальности у больных с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда наиболее информативно сочетание определения hsСРБ и уровня сердечного тропонина Т. Повышение этих обоих маркеров риска (hsСРБ > 1,55 мг/л, тропонин Т > 0,1 мг/л) указывает на высокий риск летального исхода. Уровни hsСРБ < 1,55 мг/л и тропонина Т < 0,1 мг/л – указывают на минимальный риск.

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

**Трансплантация сердца.** У таких больных болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца - главная причина смерти спустя год и более после пересадки. Оказалось, что в развитии этой патологии также значимы процессы хронического воспаления в сосудах сердца. Повышение базового уровня hsСРБ вдвое увеличивает риск недостаточности трансплантата на 36%. А прогрессирующая форма болезни коронарных артерий пересаженного сердца сопровождается более высокими базовыми уровнями hsСРБ в плазме.

**Первичная и вторичная профилактики сердечно - сосудистых заболеваний и их осложнений.** Несмотря на то, что hsСРБ является независимым предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, анализ большого количества данных выявил корреляции между уровнем hsСРБ и рядом классических факторов риска (таких как курение, ожирение, инсулинорезистентность и др.). Базовый уровень СРБ может определять эффективность лечения сердечно сосудистых заболеваний и их осложнений. При отказе от курения, регулярной физической нагрузке, умеренном потреблении алкоголя, лечении ожирения снижается базовый уровень hsСРБ и снижается коронарный риск. Прием аспирина для профилактики сосудистых осложнений эффективен только у лиц с исходно повышенным базовым уровнем hsСРБ. Прием статинов с целью профилактики ИБС также эффективен у лиц с повышенным базовым уровнем hsСРБ.

В целом, hsСРБ – это независимый и сильный предиктор острого инфаркта миокарда у практически здоровых лиц среднего возраста и обоего пола, у пожилых, у больных ИБС. Но особо подчеркнем: **наибольшее прогностическое значение имеет совместное определение hsСРБ и индекса атерогенности (hsСРБ + оХс/Хс-ЛВП), общий холестерин / холестерин липопротеинов высокой плотности** (см. стр. 15-19).

**Атеросклероз.** Если раньше считалось, что это заболевание обусловлено нарушениями метаболизма и транспорта липидов, то сейчас стало очевидным - большую роль в атерогенезе, включая инициацию, развитие повреждения сосудистой стенки, нестабильность атеромы и возникновение тромботических осложнений, играет воспаление. Согласно текущей концепции атерогенеза, атеросклероз – это длительное, вялотекущее хроническое воспаление в интиме сосуда. Это делает понятной связь между

медиаторами воспаления и факторами риска развития атеросклероза. Малоактивное, вялотекущее воспаление, которое обнаруживается по изменению hsCRP, прогнозирует риск развития атеросклеротических осложнений. При определении уровня hsCRP, характеристики метода (теста) могут существенно влиять на применение этого параметра в практике. Кровь для измерения hsCRP может быть взята как натощак, так и после еды у метаболически стабильных пациентов. Определение hsCRP проводят в дублях, желательное повторное измерение через две недели. При интерпретации результатов определения hsCRP следует придерживаться следующих рекомендаций:

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

Если уровень hsCRP оказывается > 10 мг/л, измерение повторяют и проводят обследование пациента для выявления инфекционных и воспалительных заболеваний (2, 3, 17, 18)

В целом, базовый уровень hsCRP несет самостоятельную прогностическую информацию и дополняет данные традиционных факторов риска атерогенеза. Но насколько определена такая информация?

### **7. Всегда ли можно верить повышенному CRP?**

Цитокины, которые индуцируют синтез белков ОФ, выполняют так же и функции, не связанные с воспалениями. И поэтому не удивительно, что минимальный острофазный ответ не обязательно означает, что воспаление и вправду имеет место. Полагается, что небольшое повышение CRP не является специфическим указанием именно на воспалительный процесс. В частности, повышенный базовый уровень CRP может наблюдаться при: diabetes mellitus, уремии, гипертонии, при повышенной физической нагрузке, при низкой физической активности, нарушениях сна, хронической усталости, при высоком или низком потреблении алкоголя, депрессии, приеме оральных гормональных контрацептивов, заместительной гормональной терапии, в третьем триместре беременности, при старении (32). И закономерно, что в академических журналах стали появляться статьи, озаглавленные, например, «Слабое предсказательное значение hs C-реактивного белка указывает на необходимость (его) переоценки» (33, 34). Еще раз подчеркнем, что оценка риска кардиоваскулярных заболеваний с помощью hsCRP может быть показательной **только в комплексе** с определением соотношения общего холестерина и холестерина-ЛПВП (см. стр.15-19). Была предложена и модификация этого подхода - определение значений hsCRP в диапазоне < 1, 1-3, и >3 мг/л вместе с определением концентрации холестерина-ЛПНП (35).

#### **7.1. CRP можно верить при нестабильной стенокардии**

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

#### **7.3. При стабильной ИБС к значениям базового уровня CRP следует относиться с осторожностью**

У больных со стабильной ИБС уровни CRP могут существенно варьировать. Это создает определенные трудности при стратификации риска и его мониторинге. Аналогичные колебания уровней интерлейкина-6 заставляют предполагать, что у этих пациентов выраженность воспаления непостоянна и степень острого коронарного риска меняется во времени. В одном из недавних исследований в течение периода наблюдения от 15 дней до 6 лет концентрацию CRP определяли (2-8 раз) у 159 больных с ИБС. При уровне CRP до 1 мг/л коронарный риск расценивался как низкий, при 1-3 мг/л - как средний, при концентрации выше 3 мг/л - как высокий. У части пациентов дополнительно определялся уровень ИЛ-6. Забор крови всегда проводился в клинически стабильном состоянии пациента, при отсутствии любых сопутствующих воспалительных состояний. Уже при втором определении уровня CRP 40,3% участников перешли в другую группу риска. Средняя вариация значений составила 1,70 мг/л для CRP и 2,69 пг/мл для ИЛ-6. Сделан вывод: Не исключено, что индивидуальный риск острых коронарных событий варьирует в соответствии с индивидуальными колебаниями активности воспаления (37).

Вместе с тем, несмотря на убедительно показанные механизмы участия CRP в атерогенезе и продемонстрированное ухудшение прогноза у пациентов с различными вариантами ИБС при повышении концентрации CRP, остается открытым вопрос, является ли CRP сам по себе фактором риска или же только маркером развития осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы?



## 8. Является ли повышение уровня СРБ самостоятельным фактором риска?

### 8.1. СРБ в атерогенезе – нейтральный свидетель или активный соучастник?

Как указывалось, повышенные базовые концентрации СРБ достаточно достоверно предсказывают атеротромботические события и последствия после ОИМ и указывают на ключевую роль воспалительных процессов в атеросклерозе. Достоверно показано, что СРБ способен специфически связываться с Х-ЛПНП, с модифицированными Х-ЛПНП, с поврежденными и мертвыми клетками, а связанный СРБ способен активировать комплемент. Более того, СРБ обнаруживается в атероме, в бляшках и в местах повреждений при ОИМ. Полагается, что все это говорит, во-первых, о возможном участии самого СРБ в патогенезе атеросклероза и, во-вторых, если это действительно так, о необходимости разработки препаратов, которые, блокируя, по крайней мере, некоторые из перечисленных способностей СРБ к связыванию, оказывали бы тем самым, терапевтическое или профилактическое действие (38, 39).

Действительно, весьма похоже, что воспаление играет существенную роль в развитии тех острых коронарных синдромов, в основе которых лежит формирование уязвимой атеросклеротической бляшки. Такая бляшка теряет стабильность из-за нарушения (под действием активированных макрофагов) целостности фиброзной покрышки с обнажением детрита липидной сердцевины и присоединением тромбоза. Более того, результаты нескольких популяционных исследований способствовали формированию представлений о СРБ как о факторе риска связанных с атеросклерозом заболеваний сердечно-сосудистой системы. Данные исследований, проводившихся в популяции, имевшей несколько факторов риска ИБС, позволяют считать СРБ по крайней мере, дополнительным фактором риска ИБС, особенно значимым у курящих (увеличение риска инфаркта миокарда). А изучение роли повышенного СРБ у практически здоровых мужчин (большую часть обследуемых составляли врачи общей практики) привело к заключению, что у практически здоровых мужчин среднего возраста высокие базовые значения СРБ приводили к возрастанию риска сердечно-сосудистых осложнений. При проведении исследования сонных артерий у здоровых детей оказалось, что умеренное повышение базовой концентрации СРБ сочеталось с достоверным увеличением индекса толщины интима/медиа сонных артерий (40).

Новые и принципиальные данные, которые указывают на активное участие СРБ в атерогенезе, были опубликованы в начале 2005 г. (41, 42). Что показательно – это одновременная публикация результатов работы двух независимых исследовательских групп, которые пришли к общему выводу, что СРБ принимает активное участие в процессах закупорки артерий и, следовательно, в возникновении инсульта и сердечных приступов. Подчеркивается, чем выше содержание СРБ, тем больше вероятность сердечно-сосудистой катастрофы (41, 42).

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

Первые генно-инженерные попытки подтвердить или опровергнуть участие СРБ в патогенезе атеросклероза дали результаты, указывающие на то, что у трансгенных мышей с повышенным уровнем клонированного человеческого СРБ, действительно развивается атеросклероз и повышается риск тромбозов артерий (44-45). Однако аналогичные, но более детальные опыты, результаты которых опубликованы в июне 2005 г, дали неоднозначные результаты. Эксперименты проводились с трансгенными мышами, которые из-за отсутствия аполипопротеина (апо) Е (ген апоЕ были заранее инактивирован) были предрасположены к развитию атеросклероза. У таких мышей с помощью генной инженерии был получен высокий уровень экспрессии (клонированного) человеческого СРБ. Иначе говоря, у трансгенных животных, искусственно предрасположенных к атеросклерозу, изучалось влияние высокого уровня СРБ на образование бляшек. По данным 56-недельного наблюдения, высокий уровень человеческого СРБ не влиял на развитие, прогрессирование и тяжесть спонтанного атеросклероза у трансгенных мышей, как и не влиял на их заболеваемость и смертность. Тем не менее, было показано, что у мышей с дефицитом апоЕ, СРБ был действительно повышен, хотя и не обнаруживался в бляшках. Однако анализ амилоидного Р-компонента не выявил признаков системного проатерогенного воспаления. Разумеется, интерпретировать результаты этих модельных экспериментов в «человеческом измерении» нужно с осторожностью. Впрочем, сами авторы признают, что у мышей невозможно полностью воспроизвести характерные для человека взаимодействия липопротеинов, комплемента, экстрацеллюлярного матрикса, тканевых и воспалительных клеток, цитокинов, медиаторов и клеточных рецепторов (46).

## **8.2. Могут ли мутации в гене СРБ, повышающие его базовый уровень, быть фактором кардиоваскулярного риска?**

В 2005 г. опубликовано сразу несколько статей, согласно которым некоторые мутации в гене СРБ (в особенности, некоторые мутации его промотора) приводят к повышению его базового уровня в плазме и, что существенно, *независимо* от традиционных факторов кардиоваскулярного риска (47, 48). Одна из мутаций в промоторе гена СРБ оказалась сильно связанной с повышенными уровнями СРБ преимущественно у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако никакой разницы по частотам этого аллеля (варианта гена) между пост-инфарктными пациентами и контрольной группой найдено не было. Может быть, с риском инфарктов и с риском не тяжелых кардиоваскулярных проблем связаны разные мутации в разных областях гена СРБ? (49).

В результате длительных и широкомасштабных исследований (наблюдали 3 790 лиц, возраст которых в начале наблюдения был от 7 до 15 лет) была выявлена связь между мутациями в промоторной области гена СРБ, уровнем СРБ в плазме и кардиоваскулярным риском. Обнаружены мутации, сильно связанные с повышенными уровнями СРБ в плазме лиц с кардиоваскулярными проблемами. Однако авторы полагают, что на данный момент вопрос, является ли генетически обусловленное повышение СРБ маркером кардиоваскулярных заболеваний или их казуативным агентом, четкого ответа пока не имеет. Но, по мнению авторов, полученные ими результаты могут свидетельствовать в пользу того, что СРБ – все же казуативный агент. Мутационные замены в промоторе определяют уровни СРБ на протяжении всей жизни *независимо* от других факторов, коррелирующих с повышенными уровнями СРБ (в особенности, независимо от индекса массы тела). Полагается, что если СРБ – казуативный агент кардиоваскулярных заболеваний, то его генетические варианты, связанные с повышенным СРБ, должны быть также связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. В данное время, средний возраст исследованной когорты составляет 42 года и поэтому количество зарегистрированных сердечно-сосудистых эпизодов, которые в ней произошли, еще не достаточно, чтобы дать окончательный ответ. Авторы заключают, что мутации в промоторе гена СРБ, существенно влияющие на базовый уровень СРБ в плазме, следует принимать во внимание тогда, когда риски оцениваются с помощью hsСРБ. И, более того, полагают необходимой разработку молекулярно-генетических тестов для скрининга различных аллелей (вариантов) гена СРБ, что позволит стратифицировать здоровых людей на группы согласно их высокому или низкому риску по отношению к воспалительным заболеваниям (50).

## **8.3. СРБ – фактор риска раковых заболеваний?**

Накапливаются указания, что повышение СРБ может быть фактором риска злокачественных заболеваний. И если риск патологии сердца, вызываемый повышением базового уровня СРБ, может быть связан с его с повреждающим действием на стенки сосудов, то относительно участия СРБ в онкогенезе пока ясности нет. В одном из исследований изучили 22 887 взрослых пациентов, за которыми наблюдали 11 лет. У лиц с высоким уровнем СРБ риск развития рака толстой кишки был в 2 раза выше. И более того, СРБ оказался фактором, связанным с возникновением опухолей даже более сильно, чем такие факторы риска, как возраст, наследственность, ожирение и курение. Полагается, что самостоятельное повышение уровня СРБ, происходящее без воспаления, следует рассматривать как фактор риска рака толстой кишки (51).

Однако результаты исследований, опубликованные в 2005 г., не свидетельствуют в пользу такого однозначного вывода. В большое ретроспективное исследование были включены 27 913 женщин - работников здравоохранения, за которыми наблюдали 10 лет. 169 женщин заболели раком толстого кишечника, но риск его развития практически не зависел от исходного уровня СРБ (52). С другой стороны, совсем недавно появились данные о возможной взаимосвязи уровня СРБ с раком простаты. При двенадцатилетнем исследовании 114 больных, страдающих этим заболеванием, было найдено, что в случаях локализованного рака простаты уровень СРБ был практически не повышен, но был весьма повышен при метастазах в костях. Была так же обнаружена корреляция между уровнями СРБ и уровнем антигена, специфичного для простаты. Более того, была обнаружена сильная взаимосвязь между уровнями СРБ и данного антигена, не зависящая от стадии развития опухоли. По мнению авторов, это указывает на то, что воспаление может играть главную роль в раке простаты и на то, что хроническое воспаление может быть мишенью для терапии, направленной на предотвращение и лечение этого тяжелого недуга (49). Пока несомненно одно, чтобы выяснить, является ли СРБ только неспецифическим маркером злокачественных заболеваний и (или) фактором риска их возникновения, необходимы дальнейшие исследования.

## **9. Заключение. СРБ: перспективы применения и изучения**

Массовые измерения уровней СРБ, проведенные в последнем десятилетии для целей лабораторной клинической диагностики, а так же изучение структуры и многочисленных функций этого белка привели к новым представлениям как о его диагностической ценности, так и о его участии в возникновении и развитии некоторых патологий. Стало еще более очевидным, что измерения концентраций СРБ, в особенности его базовых концентраций, тестируемых с помощью hsСРБ теста, должны проводиться в комплексе с измерениями других биохимических и иммунологических показателей, выбор которых может диктоваться многими факторами. Результаты таких комплексных анализов имеют большое значение не только для конкретного лечащего врача, но и, будучи обобщенными и опубликованными, могут иметь важное значение для разработки различных специализированных диагностических наборов, включающих измерение, как СРБ, так и hsСРБ.

Особенно многообещающим представляется изучение механизмов модификаций СРБ (гликозилирование, изменение аминокислотных последовательностей), происходящих при различных патологиях. Не исключено, что разные модифицированные формы СРБ удастся соотнести с конкретными формами патологий и/или с их количественными проявлениями. А это, в свою очередь, может привести к созданию более чувствительных и/или более специфических диагностических тестов. И более того, это может привести к созданию новых терапевтических средств, направленных на инактивацию тех свойств СРБ, которые могут приводить к возникновению и развитию патологий, им вызываемых.

### Литература

1. Tillet WS, Francis T: Serological reaction in pneumonia with a non-protein somatic fraction of *Pneumococcus*. *J Exp Med* 52: 561-571, 1930.
2. Шевченко ОП, Белки острой фазы воспаления. Лаборатория, 1996, 1.
3. Фомин В В, Козловская ЛВ С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике Журнал доказательной медицины для практикующих врачей 2003, т 5 , N 5
4. Gotschlich EC and Edelman GM: C-reactive protein: a molecule composed of subunits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1965, 54: 558-566,.
5. Tomasz A: Choline in the cell wall of a bacterium: novel type of polymer-linked choline in pneumococcus. *Science* 1967, 157: 694-697.
6. Osmand AP, Friedenson B, Gewurz H, Painter RH, Hofmann T, Shelton E: Characterization of C-reactive protein and the complement subcomponent C1t as homologous proteins displaying cyclic pentameric symmetry (pentraxins). *Proc Natl Acad Sci USA* 1977, 74: 739-743.
7. Roux KH, Kilpatrick JM, Volanakis JE and Kearny JF: Localization of the phosphocholine-binding sites on C-reactive protein by immunoelectron microscopy. *J Immunol* 1983, 131: 2411-2415..
8. Nunomura W: C-reactive protein (CRP) in animals: its chemical properties and biological functions. *Zool Sci* 1992, 9: 499-513.
9. Shrive, A. K., Cheetham, G. M. T., Holden, D., Myles, D. A. A., Turnell, W. G., Volanakis, J. E., Pepys, M. B., Bloomer, A. C. and Greenhough, T. J. Three dimensional structure of human C-reactive protein. *Nat. Struct. Biol.* 1996 3, 346–354
10. Volanakis, J. E. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol. Immunol.* 2001 38, 189–197
11. Verma S , Szmítko P E, Yeh ETH C-Reactive Protein Structure Affects Function *Circulation.* 2004;109:1914 – 1917
12. Potempa LA, Maldonado BA, Laurent P, Zemel ES6 Gewurz H: Antigenic, electrophoretic and binding alterations of human C-reactive protein modified selectively in the absence of calcium. *Mol Immunol* 1983, 20: 1165-1175.
13. Potempa LA, Gewurz H, Harris JE and Braun DP: Stimulatory effects of the C-reactive protein subunits on monocyte function, including the release of IL-1. *Protein Biol Fluids* 1986 34: 287-290.
14. Potempa LA, Zeller JM, Fiedel BA, Kinoshita CM and Gewurz H: Stimulation of human neutrophils, monocytes, and platelets by modified C-reactive protein (CRP) expressing a neoantigenic specificity. *Inflammation* 1988, 12: 391-405.
15. Khreiss T, József L, Potempa LA, Filep JG, Conformational Rearrangement in C-Reactive Protein Is Required for Proinflammatory Actions on Human Endothelial Cells. *Circulation* 2004;109:2016-2022.
16. Das T, Sen A, Tore K Kempf, Pramanik S R, Mandal C, Mandal C Induction of glycosylation in human C-reactive protein under different pathological conditions *Biochem . J.* (2003) 373, 345–355.
17. Долгов В В, Щетинович К А Лукичева Т И Прудник И Методические аспекты определения индивидуальных белков. Учебно-методическое пособие. Лабсистемс
18. Долгов В В Шевченко О П Лабораторная диагностика нарушений обмена белков, Учебное пособие, Москва, РМАПО, КЛД, 2002, 67 с.
19. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836–843.
20. Pate VB, Robbins MA, Topol EJ, C-reactive protein: A 'golden marker' for inflammation and coronary artery disease *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2001 88, 6 521-534
21. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557–1565.
22. Szalai AJ (2002) The biological functions of C-reactive protein. *Vasc Pharmacol* 2002, 39:105–107
23. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events. *Circulation* 2003; 107:391–397.

24. Pepys MB, Hirschfield GM, C-reactive protein: a critical update, *J. Clin. Invest* 2003. 111:1805–1812
25. Pepys MB CRP or not CRP? That Is the Question *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, June 1, 2005; 25(6): 1091 - 1094.
26. Agrawal A, Cha-Molstad H, Samols D, Kushner I, Transactivation of C-reactive protein by IL-6 requires synergistic interactions of CCAAT/enhancer binding protein  $\beta$  (C/EBP $\beta$ ) and Rel p50. *J Immunol* 2001, 166:2378–2384
27. Agrawal A, Cha-Molstad H, Samols D, Kushner I, Overexpressed nuclear factor  $\kappa$ B can participate in endogenous C-reactive protein induction, and enhances the effect of C/EBP $\beta$  and signal transducer and activator of transcription-3. *Immunology* 2003, 108:539–547
28. Paimany B, . Clinical application of high-sensitivity C-reactive protein. *Cardiol Rev.* 2002;19 (2):19-22.
29. Futterman LG, Lemberg L, High sensitivity C-reactive protein is the most effective prognostic measurement of acute coronary events, *J Critical Care* 2002, 11,5, 482-486.
30. Paimany B. Clinical application of high-sensitivity C-reactive protein. *Cardiol Rev.* 2002;19(2):19-22.
31. Rifai N, High-Sensitivity C-Reactive Protein: A Useful Marker for Cardiovascular Disease Risk Prediction and the Metabolic Syndrome. *Clin. Chem*, 2005; 51(3): 504 - 505.
32. Kushner I, C-reactive protein elevation can be caused by conditions other than inflammation and may reflect biologic aging. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2001, v. 68, N6, 535-537.
33. Levinson S S, Miller J J Elin R J Poor Predictive Value of High-Sensitivity C-Reactive Protein Indicates Need for Reassessment. *Clinical Chemistry* 50, No. 10, 2004 1733 – 1735
34. Levinson S S., Brief review and critical examination of the use of hs-CRP for cardiac risk assessment with the conclusion that it is premature to use this test/ *Clinica Chimica Acta* 356 (2005) 1 – 8.
35. Rifai N, Ridker PM. Proposed cardiovascular risk assessment algorithm using high-sensitivity C-reactive protein and lipid screening. *Clin Chem* 2001;47:28–30.
36. Berk B. C., Weintraub W. S., Alexander R. W. Elevation of C-reactive protein in «activ» coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* 1990: 98: 2219-2222
37. Bogaty P, Brophy JM, Boyer L, Simard S, Joseph L, Bertrand F, Dagenais GR. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischemic heart disease. *Arch Intern Med.* 2005 Jan 24;165(2):221-226.
38. Pepys M P , Hirschfield G M C-reactive protein and atherothrombosis. *Ital Heart J* 2001; 2 (3): 196-199
39. Verma S . C-reactive protein incites atherosclerosis. *Can J Cardiol* 2004;20 (Suppl B) B:29B-31B
40. Cao JJ, Thach C, Manolio TA, Psaty BM, Kuller LH, Chaves PH, Polak JF, Sutton-Tyrrell K, Herrington DM, Price TR, Cushman M. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2003;108:166 –170.
41. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005 ;352(1):20-28.
42. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P; Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. *N Engl J Med.* 2005;352(1):29-38.
43. Ridker PM, Morrow DA, Rose LM, Rifai N, Cannon CP, Braunwald E. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(10):1644-1648.
44. Danenberg HD, Szalai AJ, Swaminathan RV, Peng L, Chen Z, Seifert P, Fay WP, Simon DI, Edelman ER Increased arterial thrombosis following arterial injury in human C-reactive protein transgenic mice. *Circulation* 2003, 108:512–515
45. Paul A, Ko KWS, Li L, Yechoor V, McCrory MA, Szalai AJ, Chan L. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2003, 109: 647–655.
46. Hirschfield GM, Gallimore JR, Kahan MC, Hutchinson WL, Sabin CA, Benson GM, Dhillon AP, Tennent GA, Pepys MB. Transgenic human C-reactive protein is not proatherogenic in apolipoprotein E-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005, 102(23):8309-8314.
47. Suk HJ, Ridker PM, Cook NR, Zee RY. Relation of polymorphism within the C-reactive protein gene and plasma CRP levels. *Atherosclerosis.* 2005;178(1):139-145
48. Szalai AJ, Wu J, Lange EM, McCrory MA, Langefeld CD, Williams A, Zakharkin SO, George V, Allison DB, Cooper GS, Xie F, Fan Z, Edberg JC, Kimberly RP. Single-nucleotide polymorphisms in the C-reactive protein (CRP) gene promoter that affect transcription factor binding, alter transcriptional activity, and associate with differences in baseline serum CRP level. *J Mol Med.* 2005; 83(6):440-447.

49. Kovacs A, Green F, Hansson LO, Lundman P, Samnegard A, Boquist S, Ericsson CG, Watkins H, Hamsten A, Tornvall P. A novel common single nucleotide polymorphism in the promoter region of the C-reactive protein gene associated with the plasma concentration of C-reactive protein. *Atherosclerosis*. 2005;178(1):193-198.
50. Carlson CS, Aldred SF, Lee PK, Tracy RP, Schwartz SM, Rieder M, Liu K, Williams OD, Iribarren C, Lewis EC, Fornage M, Boerwinkle E, Gross M, Jaquish C, Nickerson DA, Myers RM, Siscovick DS, Reiner AP. Polymorphisms within the C-Reactive Protein (CRP) Promoter Region Are Associated with Plasma CRP Levels. *Am J Hum Genet*. 2005; 77 (1 ):64-77
51. Erlinger TP, Platz EA, Rifai N, Helzlsouer KJ. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. *C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. JAMA*. 2004;291(5):585-90
52. Zhang SM, Buring JE, Lee IM, Cook NR, Ridker PM. C-reactive protein levels are not associated with increased risk for colorectal cancer in women. *Ann Intern Med*. 2005 ;142(6):425-432.
53. Lehrer S, Diamond EJ, Mamkine B, Droller MJ, Stone NN, Stock RG. C-reactive protein is significantly associated with prostate-specific antigen and metastatic disease in prostate cancer. *BJU Int*. 2005;95(7):961-962.

## **I. Наборы от DiaSys и APTEC Diagnostics и VEDA.LAB**

### **для определения маркеров острой фазы и маркеров кардиоваскулярных рисков**

#### **1. С-реактивный белок – главный белок ОФ.**

##### **1.1. СРБ Латекс-тест CRP Direct Latex от VEDA.LAB**

Экспресс-тест для полуколичественного определения С-реактивного белка в сыворотке и плазме крови при воспалительных процессах. Агглютинация на сенсibiliзироваанных полистироловых частицах. Чувствительность >6 мкг/мл. Контроли положительный и отрицательный. Время анализа не более 3 мин.

##### **1.2. СРБ ФС CRP FS от DiaSys**

*Для диагностики воспалительных процессов.* Иммунотурбидиметрический тест. Конечная точка. Диапазон измерений. 1. *Калибровка по одной точке:* Диапазон измерения **2–250** мг/л в зависимости от анализатора. 2. *Нелинейная калибровка по нескольким точкам:* диапазон измерений от 2 мг/л до концентрации калибратора наиболее высокого уровня, не менее чем 250 мг/л. Предела прозоны нет при концентрациях СРБ до 2 000 мг/л. Аскорбиновая кислота до 30 мг/дл, билирубин до 40 мг/дл, гемоглобин до 500 мг/дл и липемия до 2 000 мг/дл триглицеридов не влияют на точность анализа, так же как и антикоагулянты в их обычных концентрациях. Нижний предел определения 2 мг/л.

Нормальные величины: взрослые, мг/ л <5, Примечание: значения >3 мг/л могут указывать на риск ИБС. Новорожденные до 3-х недель, мг/л <4.1, Младенцы до 4-х недель, дети, мг/л <2.8

##### **1.3. Набор для определения С-реактивного белка CRP AUT/AUS Kit от APTEC Diagnostics**

Иммунотурбидиметрический тест. Конечная точка.

Диапазон измерения: 0 – 22 мг/дл

Предел определения: 0,5 мг/дл

Эффект прозоны: > 84 мг/дл

Чувствительность: 0,0094 единиц ABS на единицу концентрации

Специфичность: Моноспецифичен

Интерференции: Не обнаружено интерференции с гемоглобином (1000 мг/дл), цитратом натрия (1000 мг/дл), гепарином (50 мг/дл), билирубином (20 мг/дл) и триглицеридами (2500 мг/дл).

Пределы применимости: Нет

Клиническая норма 0 – 1 мг/дл (IFCC).

Данный интервал ориентировочный. Каждая лаборатория должна сама установить пределы нормы для обследуемых пациентов

##### **1.4. СРБ CRP U-hs универсальный/высокочувствительный от DiaSys**

Иммунотурбидиметрический тест – два варианта. Рекомендован для диагностики воспалений и кардиоваскулярных рисков.

Принцип определения: измерение концентрации СРБ методом кинетики фиксированного времени путем фотометрического измерения реакции антиген–антитело между антителами к человеческому CRP, иммобилизованными на полистироловых частицах, и СРБ, присутствующим в пробе.

**1.4.1 Универсальный вариант (U)** имеет чрезвычайно широкий спектр измерений при малом объеме образца: **от 0,3 мг/л до концентрации максимального калибратора (не менее 350 мг/л).**

Предела прозоны при концентрациях CRP до 1 000 мг/л не наблюдалось. При концентрации CRP 1,0 мг/л интерференция с липемией при концентрациях триглицеридов (интралипида) до 2 000 мг/дл составляет менее 10%. Не наблюдалось интерференции с ревматоидным фактором при концентрациях до 700 МЕ/мл, билирубином при концентрациях до 40 мг/дл и гемоглобином при концентрациях до 1 000 мг/дл. **Нижний предел определения 0,3 мг/л.**



**1.4.2. Высококочувствительный вариант (hs)** рекомендуется для диагностики кардиоваскулярных рисков для образцов с концентрацией ниже, чем 20 мг/л, и когда требуется высокая точность и хорошее качество измерений в диапазоне 0,05 – 20 мг/л.

Многоточечная калибровка: Диапазон измерения: от 0,05 г/л до концентрации максимального калибратора (не менее 20 мг/л). При концентрациях CRP до 1 000 мг/л эффекта прозоны не наблюдалось. При концентрации CRP 0,7 мг/л интерференция с липемией при концентрациях триглицеридов (интралипида) до 1 200 мг/дл составляет менее 10%. Не наблюдалось интерференции с ревматоидным фактором при концентрациях до 700 МЕ/мл, билирубином при концентрациях до 40 мг/дл и гемоглобином при концентрациях до 1 000 мг/дл.

**Нижний предел определения: 0,05 мг/л.**

Нормальные величины (мг/л)

- Взрослые: менее 5. Значения, превышающие 3 мг/л, могут указывать на риск развития ИБС.

При использовании CRP в качестве маркера ИБС следует принимать во внимание клинические показатели и значения CRP, полученные ранее.

- Новорожденные (до 3 недель): менее 4,1
- Дети: менее 2,8

## 1.5. Набор для определения С-реактивного белка (Ультрочувствительный-2)

### CRP US U2A/U2S 2 Kit от APTEC Diagnostics

Иммунотурбидиметрический тест. Конечная точка

Диапазон измерения: 0 – 150 мг/л

Предел определения: 1 мг/л

Эффект прозоны: Отсутствует

Специфичность: Моноспецифичен

Не обнаружено интерференции с гемоглобином (500 мг/дл), билирубином (30 мг/дл), интралипидом (5 %), ревматоидным фактором (560 МЕ/мл) и триглицеридами (3000 мг/дл).

Пределы применимости: Нет

Клиническая норма: 0 – 10 мг/л (IFCC)

Данный интервал ориентировочный. Каждая лаборатория должна сама установить пределы нормы для обследуемых пациентов

**Метод определения СРБ (универсальный/высококочувствительный) не рекомендован для применения на ручных фотометрах!**

## II. Наборы для диагностики атерогенеза, применяемые в сочетании с высококочувствительным определением hsCRP

### 1.1. Холестерин ФС Cholesterol FS (10 минут) и (5 минут) от DiaSys

Метод: Ферментативный фотометрический тест "CHOD-PAP". Принцип определения: с помощью ферментативного гидролиза и окисления. Окрашенный индикатор хинонимин образуется из фенола и 4-аминоантипирин под действием перекиси водорода при каталитическом воздействии пероксидазы (реакция

Триндера). Эфиры холестерина + H<sub>2</sub>O  $\xrightarrow{ХЭ}$  Холестерин + Жирная кислота

Холестерин + O<sub>2</sub>  $\xrightarrow{ХО}$  Холестенон + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

2H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + 4-Аминоантипирин + Фенол  $\xrightarrow{ПОД}$  Хинонимин + 4H<sub>2</sub>O

Диапазон измерений: от 3 до 750 мг/дл (0.08–19.4 ммоль/л).

Специфичность/Помехоустойчивость:

Аскорбиновая к-та до 5 мг/дл, билирубин до 20 мг/дл, гемоглобин до 200 мг/дл и липемия до 2 000 мг/дл триглицеридов не влияют на точность анализа.

**Нижний предел определения 3 мг/дл (0.08 ммоль/л).**

Нормальные величины.

	мг/дл	ммоль/л
Допустимые	<200	<5.2
Пограничные	200–240	5.2–6.2
Повышенные	>240	>6.2

Европейская комиссия по предотвращению коронарных заболеваний рекомендует снижать концентрацию общего холестерина до 190 мг/дл (5.0 ммоль/л) и ЛПНП-холестерина до 115 мг/дл (3.0 ммоль/л).

## 1.2. X-ЛПВП-иммуно ФС, HDL-C Immuno FS от DiaSys

ЛПВП-холестерин обладает защитным действием, препятствующим формированию бляшек и развитию ИБС. Низкие значения ЛПВП-холестерина - независимый фактор риска. Определение лишь уровня общего холестерина используется для скрининга, для более точной оценки риска необходимо кроме этого измерять ЛПВП-холестерин и ЛПНП-холестерин.

Ранее определение ЛПВП-холестерина проводилось осадительными методами, требующими много времени.

Метод: X-ЛПВП-иммуно ФС - гомогенный метод измерения ЛПВП-холестерина без центрифугирования. Антитела против человеческих липопротеинов используются, чтобы связать ЛПНП, ЛПОНП и хиломикроны в комплексы антиген-антитело, в то время как ЛПВП-холестерин селективно определяется ферментативным измерением холестерина.

Принцип определения

ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП,

хиломикрон  $\xrightarrow[\text{β-липопротеинам}]{\text{Антитела к человеческ им}}$  ЛПВП ++ комплексы антиген-антитело

ЛПВП-холестерин + H<sub>2</sub>O + O<sub>2</sub>  $\xrightarrow[\text{ХЭ \& ХО}]{}$  Холестенон + жирная кислота + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + F-DAOS + 4-Аминоантипирин  $\xrightarrow{\text{ПОД}}$  Комплекс синего цвета + H<sub>2</sub>O

Диапазон измерений: от 1 до 180 мг/дл (0.03–4.7 ммоль/л).

Аскорбиновая к-та до 50 мг/дл, билирубин до 40 мг/дл гемоглобин до 500 мг/дл и липемия до 1 200 мг/дл триглицеридов не влияют на точность анализа

Нормальные величины:  $\geq 35$  мг/дл (0.9 ммоль/л)

Низкие концентрации ЛПВП-холестерина <39 мг/дл (0.9 ммоль/л) у мужчин и <43 мг/дл (1.0 ммоль/л) у женщин, особенно в сочетании с устойчивыми триглицеридами >180 мг/дл (2 ммоль/л) указывают на высокий риск ишемической болезни сердца.

## 1.3. X-ЛПНП-селект ФС, LDL-C Select FS

ЛПНП-холестерин вносит вклад в формирование атеросклерозных бляшек внутри интимы артерий и неотделим от ИБС и связанной с ней смертности. Повышенная концентрация ЛПНП-холестерина указывает на высокий риск даже в том случае, когда общий холестерин находится в пределах нормы. Определение лишь уровня общего холестерина используется в целях скрининга, тогда как для более точной оценки риска необходимо кроме этого измерять ЛПВП- и ЛПНП-холестерин. Многочисленные клинические испытания с использованием диет, изменения образа жизни и/или лекарств (особенно ингибиторов редуктазы HMG CoA [статинов]) показали, уменьшение уровня холестерина и ЛПНП-холестерина радикально снижают риск ИБС

Ранее ЛПНП-холестерин определялся непрямой, расчетным методом, по уравнению Фридвальда, исходя из объединенных результатов измерения общего холестерина, ЛПВП-холестерина и триглицеридов ЛПНП.

Метод: Селект ФС - это гомогенный метод прямого измерения ЛПНП-холестерина без осаждения. На первом этапе липопротеины, не относящиеся к ЛПНП, подвергаются воздействию ферментов, в то время как ЛПНП селективно защищены. На втором этапе ЛПНП освобождаются от защиты и холестерин селективно определяется с помощью цветной ферментативной реакции.

Принцип определения

1) ЛПНП + защитный реагент  $\longrightarrow$  защищенный ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП,

Хиломикроны  $\xrightarrow[\text{ХЭ \& ХО}]{}$  Холестенон + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  $\xrightarrow{\text{Каталаза}}$  H<sub>2</sub>O

2) Защищенный ЛПНП + Деблокирующий реагент  $\longrightarrow$  X-ЛПНП  $\longrightarrow$

$\xrightarrow[\text{ХЭ \& ХО}]{}$  Холестенон + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + 4-Аминоантипирин + H-DAOS  $\xrightarrow{\text{ПОД}}$  Окраска

Диапазон измерений: от 1 до 400 мг/дл (0.03–10.3 ммоль/л).

Аскорбиновая к-та до 50 мг/дл, свободный билирубин до 50 мг/дл, конъюгированный билирубин до 40 мг/дл, гемоглобин до 500 мг/дл и липемия до 1 000 мг/дл триглицеридов не влияют на точность анализа.

Нижний предел определения 1 мг/дл

Нормальные величины

	мг/дл	ммоль/л
Допустимые	$\leq 130$	3.4
Пограничные	130–160	3.4–4.1
Повышенные	>160	>4.1

Европейская комиссия по предотвращению коронарных заболеваний рекомендует снижать концентрацию общего холестерина до 190 мг/дл (5.0 ммоль/л) и X-ЛПНП до 115 мг/дл (3.0 ммоль/л).

#### 1.4. Аполипопротеин А1 ФС Apolipoprotein A1 FS от DiaSys

Аполипопротеин А1 (Аро А1) – ключевой компонент липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и активирует фермент лецитинхолестеринацилтрансферазу, которая катализирует этерификацию холестерина. Образующийся этерифицированный холестерин затем может быть транспортирован в печень, метаболизирован и выведен из организма. При атеросклеротических изменениях сосудов часто наблюдаются пониженные уровни Аро А1. Понижение Аро А1 - фактор риска развития атеросклероза даже при нормальных концентрациях аполипопротеина В. Пониженные уровни Аро А1 могут встречаться также при дислиппротеинемиях, остром циррозе печени и лечении инсулином.

Иммунотурбидиметрический тест. Принцип определения: измерение концентрации аро А1 по конечной точке, фотометрическим измерением реакции антиген–антитело между антителами к человеческому аро А1 и аро А1, находящемуся в образце.

Диапазон измерений от 0.2 до 250 мг/дл

Прозон нет при концентрациях аполипопротеина А1 до 500 мг/дл.

Аскорбиновая кислота до 30 мг/дл, билирубин до 35 мг/дл, гемоглобин до 500 мг/дл и липемия до 2 000 мг/дл триглицеридов не влияют на точность анализа. Перекрестных реакций с аполипопротеином А2 или аполипопротеином В при испытаниях не наблюдалось.

Нормальные величины

	мг/дл	г/л
Женщины	120–190	1.20–1.90
Мужчины	110–170	1.10–1.70

Повышенные концентрации аро В (>150 мг/дл у женщин и >155 у мужчин) и пониженные концентрации аро А1 (<120 мг/дл у женщин и <110 мг/дл у мужчин) достоверно предсказывают риск ИБС.

#### 1.5. Набор для определения аполипопротеина А1

##### АРО А1 АУТ/АУС Kit от АРТЕС Diagnostics

Иммунотурбидиметрический тест. Конечная точка.

Диапазон измерения: 0 – 300 мг/дл

Предел определения: 4 мг/дл

Эффект прозоны: > 5500 мг/дл

Чувствительность: 0,00074 единиц ABS на единицу концентрации

Специфичность: Моноспецифичен

Интерференции: Побочных реакций для гемолизированных, желтушных и липемических сывороток, а также для ревматоидного фактора, не обнаружено.

Пределы применимости: Нет

Клиническая норма (IFCC)

Мужчины: 107 – 177 мг/дл.

Женщины: 107 – 205 мг/дл.

Данный интервал ориентировочный. Каждая лаборатория должна сама установить пределы нормы для обследуемых пациентов

#### 1.6. Аполипопротеин В ФС Apolipoprotein B FS от DiaSys

Аполипопротеин В – ключевой компонент липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Он необходим для реакций с ЛНП-рецепторами печени и клеточных стенок и, тем самым, вовлечён в процесс транспорта холестерина из печени в клетки сосудов. Повышенные уровни аполипопротеина В часто наблюдаются при атеросклеротических изменениях сосудов и представляют собой фактор риска развития атеросклероза.

Метод: Иммунотурбидиметрический тест. Принцип определения: Измерение концентрации аро В по конечной точке, фотометрическим измерением реакции антиген–антитело между антителами к человеческому аро В и аро В, находящимся в образце

Диапазон измерений: От 0.3 до 250 мг/дл.

Предел прозоны не наблюдается при концентрациях аполипопротеина В до 1 000 мг/дл.

Аскорбиновая кислота до 25 мг/дл, билирубин до 35 мг/дл, гемоглобин до 500 мг/дл и липемия до 2 000 мг/дл триглицеридов не влияют на точность анализа. Перекрестных реакций с аполипопротеином А1 или аполипопротеином А2 при испытаниях не наблюдалось.

Нижний предел определения 0.3 мг/дл.

Нормальные величины

	мг/дл	г/л
Женщины	75–150	0.75–1.50
Мужчины	80–155	0.80–1.55

Клиническая интерпретация

Поовышенные концентрации аро В (>150 мг/дл у женщин и >155 у мужчин) и пониженные концентрации аро А1 (<120 мг/дл у женщин и <110 мг/дл у мужчин) достоверно предсказывают риск ИБС.

## 1.7. Набор для определения аполипопротеина В

### АПО В АУТ/АУС Kit от APTEC Diagnostics

Иммунотурбидиметрический тест. Конечная точка.

Диапазон измерения: 0 – 330 мг/дл  
Предел определения: 2 мг/дл  
Эффект прозоны: Отсутствует  
Чувствительность: 0,00049 единиц ABS на единицу концентрации

Специфичность: Моноспецифичен

Интерференции: Не обнаружено интерференции для: гемоглобина (1000 мг/дл), билирубина (20 мг/дл) и триглицеридов (2500 мг/дл).

Пределы применимости: Нет

Клиническая норма (IFCC)

Мужчины: 60 – 138 мг/дл.

Женщины: 52 – 129 мг/дл.

Данный интервал ориентировочный. Каждая лаборатория должна сама установить пределы нормы для обследуемых пациентов.

**Важная информация.** Согласно последним широкомасштабным эпидемиологическим исследованиям измерения соотношений уровней апо В / апо А более однозначно определяют баланс проатерогенных и антиатерогенных липопротеинов, чем определение соотношений концентраций общий холестерин / Х-ЛПНП или общий холестерин / Х-ЛПВП.

#### В целом, определение соотношений апоВ / апоА – сегодня

Walldius G, Jungner I, Aastvei AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. Clin Chem Lab Med 2004; 42(12):1355–1363,

Walldius G, Jungner I, Rationale for using apolipoprotein B and apolipoprotein A-I as indicators of cardiac risk and as targets for lipid-lowering therapy. European Heart Journal 2005, 26, 1–3.

## 1.8. Липопротеин (а) ФС Lipoprotein (a) FS от DiaSys

Концентрация Lp (a) в крови варьирует от практически необнаруживаемого уровня до 100 мг/дл и более, что в значительной мере обусловлено наследственными факторами не подвержено влиянию диеты или образа жизни.

Lp(a) - фактор риска атеросклероза, не зависящий от прочих параметров липидов и таких экзогенных факторов, как диета. Повышенные уровни Lp(a) имеют большое прогностическое значение для ишемической болезни сердца, особенно в сочетании с повышенным уровнем Х-ЛПНП. Исследования показали, что при нормальном уровне сывороточного холестерина и превышающей 30 мг/дл концентрации LP (a) риск развития ИБС удваивается, а при повышенных уровнях как Х-ЛПНП, так и LP (a) – возрастает в 8 раз. В то время как определение общего холестерина и триглицеридов используется в целях скрининга, измерение Lp(a) в сочетании с измерениями Х-ЛПНП, Х-ЛПВП, аполипопротеином А1 и аполипопротеином В - ценный инструмент для дифференциальной диагностики ишемической болезни сердца.

Иммунотурбидиметрический тест. Конечная точка. Диапазон измерений от 3 до 150 мг/дл. Нижний предел определения 3 мг/дл. Предела прозоны нет при концентрациях липопротеина (а) до 400 мг/дл. Аскорбиновая к-та до 30 мг/дл, билирубин до 40 мг/дл, гемоглобин до 500 мг/дл и липемия до 2 000 мг/дл триглицеридов не влияют на точность анализа. Перекрестных реакций с плазминогеном не наблюдалось.

Нормальные величины: <30 мг/дл

## 1.9. Набор для определения липопротеина (а)

### Lipoprotein (a) АУТ/АУС Kit от APTEC Diagnostics

Иммунотурбидиметрический тест. Конечная точка

Диапазон измерения: 0 – 80 мг/дл  
Предел определения: 6 мг/дл  
Эффект прозоны: Отсутствует  
Чувствительность: 0,0056 единиц ABS на единицу концентрации  
Специфичность: Моноспецифичен

Интерференции: Не обнаружено интерференции с аполипопротеином В (200 мг/дл), плазминогеном (200 мг/дл), гемоглобином (500 мг/дл), билирубином (30 мг/дл) и ревматоидным фактором (500 МЕ/мл).

Пределы применимости: Нет

Клиническая норма

Нормальные значения: 0 – 30 мг/дл.

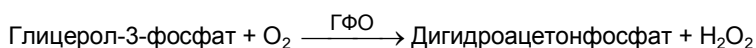
Данный интервал ориентировочный. Каждая лаборатория должна сама установить пределы нормы для обследуемых пациентов.

### 1.10. Триглицериды ФС Triglycerides FS (10 минут) (5 минут) от DiaSys

Триглицериды транспортируются в плазме в комплексе с аполиipoproteинами, образуя липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) и хиломикроны. Содержание триглицеридов измеряют при скрининге липидного статуса для определения степени атеросклеротического риска и при мониторинге терапии по снижению содержания липидов. Последние исследования показали, что повышенная концентрация триглицеридов в совокупности с увеличенной концентрацией липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) обуславливает особенно высокий риск ишемической болезни сердца. Высокий уровень триглицеридов часто сопровождается болезнями печени, почек и поджелудочной железы.

Ферментативный фотометрический тест с глицерол-3-фосфатоксидазой (ГФО).

Принцип определения: измерение триглицеридов после ферментативного отделения от липопротеинов липазой. Окрашенный индикатор хинонимин образуется из 4-хлорфенола и 4-аминоантипирина под действием пероксида водорода при каталитическом воздействии пероксидазы.



Нормальные величины.

	мг/дл	ммоль/л
Допустимые	<200	2.3 (натошак)
Пограничные	200–400	2.3–4.5
Повышенные	>400	>4.5

Диапазон измерений: от 1 до 1 000 мг/дл (0.01–11.3 ммоль/л).

Билирубин до 40 мг/дл не влияет на точность анализа. Влияние аскорбиновой к-ты начинается с 6 мг/дл, гемоглобина с 250 мг/дл.

Нижний предел определения 1 мг/дл

Комбинация триглицеридов в плазме >180 мг/дл (>2.0 ммоль/л) и ЛПВП–холестерина <40 мг/дл (<1.0 ммоль/л) указывает на высокий риск ишемической болезни сердца. Пограничные значения (>200 мг/дл) всегда должны рассматриваться в совокупности с другими факторами риска ишемической болезни сердца.

## III. Наборы для определения маркеров воспаления

### 1. Реактанты второй группы

#### 1.1. Набор для определения альфа-1-кислого гликопротеина

##### **α1- Acid Glycoprotein AUT/AUS Kit от APTEC Diagnostics**

Альфа-1-кислый гликопротеин (AGP или орзомукоид) один из реактантов ОФ воспаления особенно полезен как диагностический анализ при мониторинге рецидивов злокачественных опухолей. Измерение его уровня применяется также для дифференциации ответа острой фазы (повышенные уровни) от влияния эстрогена (нормальный или пониженный уровень). Кроме того, этот белок, вместе с гаптоглобином, является превосходным индикатором внутрисосудистого гемолиза. Повышенный AGP при нормальном гаптоглобине заставляет предполагать ответ острой фазы с внутрисосудистым гемолизом от довольно слабого до высокого.

Иммунотурбидиметрический тест. Конечная точка.

Диапазон измерения: 0 – 300 мг/дл

Предел определения: 4 мг/дл

Эффект прозоны: > 600 мг/дл



Чувствительность: 0,0023 единиц ABS на единицу концентрации

Не обнаружено интерференции с гемоглобином (1000 мг/дл), цитратом натрия (1000 мг/дл), гепарином (50 мг/дл), билирубином (20 мг/дл) и триглицеридами (2500 мг/дл).

Пределы применимости: Нет

Клиническая норма

Мужчины: 50 – 130 мг/дл (IFCC).

Женщины: 40 – 120 мг/дл.

Данный интервал ориентировочный. Каждая лаборатория должна сама установить пределы нормы для обследуемых пациентов.

## 1.2. Набор для определения альфа-1-антитрипсина

### α1- Antitrypsin AUT/AUS Kit от APTEC Diagnostics

Альфа-1-антитрипсин (ААТ) - один из белков острой фазы воспаления; он ингибирует протеазы и сериновые протеазы и обладает высокой константой связывания по отношению к лейкоцитэластазе. Повышенные уровни ААТ в сыворотке обнаруживаются при острых инфекциях и воспалениях, острой малярии, беременности (в 100 % случаев), лечении анаболическими стероидами и злокачественных опухолях в развитой стадии. Пониженные уровни ААТ наблюдаются при его врождённой недостаточности, а также при ювенильном циррозе, эмфиземе лёгких и приёме тестостерона. Иммунотурбидиметрия. Конечная точка

Диапазон измерения: 0 – 400 мг/дл

Предел определения: 8 мг/дл

Эффект прозоны: > 800 мг/дл

Чувствительность: 0,0013 единиц ABS на единицу концентрации

Специфичность: Моноспецифичен

Не обнаружено интерференции с гемоглобином (1 000 мг/дл), цитратом натрия (1 000 мг/дл), гепарином (50 мг/дл), билирубином (20 мг/дл) и триглицеридами (2 500 мг/дл).

Пределы применимости: Нет

Клиническая норма: 89 – 205 мг/дл (IFCC).

Данный интервал ориентировочный. Каждая лаборатория должна сама установить пределы нормы для обследуемых пациентов.

## 1.3. Набор для определения гаптоглобина

### Haptoglobin AUT/AUS Kit от APTEC Diagnostics

Гаптоглобин - транспортный белок гемоглобина, один из белков острой фазы. Повышенные уровни гаптоглобина наблюдаются при острых воспалениях, коллагенозах, ИБС, болезни Ходжкина, нефротических синдромах и туберкулёзе, а пониженные – при гемолитической анемии, заболеваниях печени, врождённой недостаточности гаптоглобина и малярии в острой стадии.

Иммунотурбидиметрический тест. Конечная точка

Диапазон измерения: 0 – 500 мг/дл

Предел определения: 1 мг/дл

Эффект прозоны: > 700 мг/дл

Чувствительность: 0,0017 единиц ABS на единицу концентрации

Специфичность: Моноспецифичен

Не обнаружено интерференции с билирубином (20 мг/дл), цитратом натрия (1 000 мг/дл), гепарином (50 мг/дл), и мутностью (5%).

Гемоглобин (в концентрациях от 125 до 1 000 мг/дл) создаёт помехи определению гаптоглобина.

Пределы применимости: Нет

Клиническая норма

32 – 205 мг/дл (IFCC).

Данный интервал ориентировочный. Каждая лаборатория должна сама установить пределы нормы для обследуемых пациентов

## 1.4. Набор для определения фибриногена

### Fibrinogen AUS Kit от APTEC Diagnostics

Повышенные уровни фибриногена в плазме наблюдаются при воспалительных процессах, после серьёзных травм и операций, а также при метастазах злокачественных опухолей. Более того, исследования показали, что *повышенные уровни фибриногена в плазме связаны с повышенным риском развития атеросклероза.*

Пониженные уровни обнаруживаются при патологиях свёртывания крови, связанных с его повышенным расходом, например, диссеминированном внутрисосудистом свёртывании (ДВС), первичном гиперфибринолизе, печёночной недостаточности и генетически обусловленной недостаточности фибриногена

Иммунотурбидиметрический тест. Конечная точка

Диапазон измерения: 0 – 500 мг/дл

Предел определения: 40 мг/дл  
Эффект прозоны: Отсутствует  
Чувствительность: 0,00025 единиц ABS на единицу концентрации  
Специфичность: Моноспецифичен  
Не обнаружено интерференции с гемоглобином (1000 мг/дл), билирубином (20 мг/дл) и триглицеридами (2500 мг/дл).  
Пределы применимости: Нет

Клиническая норма

200 – 400 мг/дл.

Данный интервал ориентировочный. Каждая лаборатория должна сама установить пределы нормы для обследуемых пациентов.

## 2. Реактанты третьей группы

### 2.1. Набор для определения церулоплазмина

#### **Ceruloplasmin AUT/AUS Kit от APTEC Diagnostics**

Церулоплазмин – медьсодержащий фермент (оксидаза), вероятно, играющий важную роль в регулировании ионного состояния ионов железа и других металлов. Его уровни повышаются в острой фазе воспаления и при применении эстрогенов и снижаются при болезни Вильсона – Коновалова и синдроме Менке.

Иммунотурбидиметрический тест. Конечная точка

Диапазон измерения: 0 – 100 мг/дл

Предел определения: 4 мг/дл

Эффект прозоны: > 400 мг/дл

Чувствительность: 0,0020 единиц ABS на единицу концентрации

Специфичность: Моноспецифичен

Не обнаружено интерференции с гемоглобином (1000 мг/дл), цитратом натрия (1000 мг/дл), гепарином (50 мг/дл), билирубином (20 мг/дл) и триглицеридами (2500 мг/дл).

Пределы применимости: Нет

Клиническая норма

22 – 61 мг/дл (IFCC).

Данный интервал ориентировочный. Каждая лаборатория должна сама установить пределы нормы для обследуемых пациентов.

### 2.2. С3с-компонент комплемента ФС Complement C3c FS от DiaSys

С3с - реактант острой фазы; повышение его уровня обнаруживается при острых воспалительных реакциях. Пониженные уровни С3с отмечены при иммунокомплексных заболеваниях, рецидивах инфекций, вызванных пирогенными бактериями, различных гломерулонефритах, а также при врожденной недостаточности С3с.

Иммунотурбидиметрический тест. Конечная точка Диапазон определяемых концентраций 1–500 мг/дл (0,01–5 г/л), в зависимости от концентрации калибратора с наиболее высоким значением. Нижний предел определения 1 мг/дл (0,01 г/л).

При концентрациях С3с до 1000 мг/дл (10 г/л) эффекта прозоны нет. Связанный и несвязанный билирубин до 60 мг/дл, гемоглобин 1 000 мг/дл, липемия до 2 000 мг/дл триглицеридов и ревматоидный фактор (RF) до 1 200 МЕ/мл не влияют на точность анализа. Не наблюдалось также интерференции при моноклональной гаммопатии с концентрацией IgA до 6 400 мг/дл, IgM до 4 100 мг/дл и IgG до 6 400 мг/дл.

Нормальные величины: 90–180 мг/дл (0,9–1,8 г/л). При тестировании свежих проб пределы нормального диапазона для С3с ниже. Каждая лаборатория должна сама установить для себя пределы нормы, исходя из конкретных условий работы

### 2.3. Набор для определения С3 комплемента

#### **Complement C3 AUT/AUS Kit от APTEC Diagnostics**

Иммунотурбидиметрический тест. Конечная точка

Диапазон измерения: 0 – 400 мг/дл

Предел определения: 20 мг/дл

Эффект прозоны: > 1 000 мг/дл

Чувствительность: 0,00076 единиц ABS на единицу концентрации

Специфичность: Моноспецифичен

Не обнаружено интерференции с гемоглобином (1 000 мг/дл), цитратом натрия (1000 мг/дл), гепарином (50 мг/дл), билирубином (20 мг/дл) и триглицеридами (2 500 мг/дл).

Пределы применимости: Нет

Клиническая норма

75 – 135 мг/дл (IFCC).

Данный интервал ориентировочный. Каждая лаборатория должна сама установить пределы нормы для обследуемых пациентов

#### **2.4. C4c-компонент комплемента FC Complement C4 FS от DiaSys**

Реактант острой фазы. Пониженные уровни C4c обнаруживаются при врожденном ангионевротическом отеке, иммунокомплексных заболеваниях и врожденной недостаточности C4c.

Иммунотурбидиметрический тест. Конечная точка. Диапазон определяемых концентраций C4 0,6–90 мг/дл (0,006–0,9 г/л), в зависимости от концентрации высшего калибратора. При значениях C4 до 180 мг/дл (1,8 г/л) эффекта прозоны нет. Связанный и несвязанный билирубин до 60 мг/дл, гемоглобин до 1 000 мг/дл, липемия до 2 000 мг/дл триглицеридов и ревматоидный фактор (RF) до 1 200 МЕ/мл не влияют на точность анализа. Не наблюдалось интерференции при моноклональной гаммапатии с концентрацией IgA до 6 400 мг/дл, IgM до 4 100 мг/дл и IgG до 6 400 мг/дл. Нижний предел определения 0,6 мг/дл (0,006 г/л).

Нормальные величины: 10–40 мг/дл (0,1–0,4 г/л).

#### **2.5. Набор для определения C4 комплемента**

##### **Complement C4 AUT/AUS Kit от APTEC Diagnostics**

Иммунотурбидиметрический тест. Конечная точка.

Диапазон измерения: 0 – 80 мг/дл

Предел определения: 2 мг/дл

Эффект прозоны: > 1000 мг/дл

Чувствительность: 0,0022 единиц ABS на единицу концентрации

Специфичность: Моноспецифичен

Не обнаружено интерференции с гемоглобином (1 000 мг/дл), цитратом натрия (1 000 мг/дл), гепарином (50 мг/дл), мутностью (5 %), билирубином (20 мг/дл) и триглицеридами (2 500 мг/дл).

Пределы применимости: Нет

Клиническая норма

9 – 36 мг/дл (IFCC).

Данный интервал ориентировочный. Каждая лаборатория должна сама установить пределы нормы для обследуемых пациентов.

#### **2.6. Набор для определения альфа-2-макроглобулина**

##### **$\alpha$ -2-Macroglobulin AUT/AUS Kit от APTEC Diagnostics**

$\alpha$ -2-макроглобулин (AMG) выполняет разные функции: ингибирование протеаз (эндопептидаз), перенос ферментов и гормонов, обеспечивает ингибирование лимфобластической трансформации при беременности, играющее важную роль во взаимоотношениях матери и плода. Повышенные уровни AMG наблюдаются при нефротическом синдроме, беременности, заболеваниях печени, сахарном диабете, *воспалительных заболеваниях*, бронхопневмонии и врожденных сердечных заболеваниях. Пониженные уровни отмечаются при фибринолизе, остром панкреатите, камнях в желчном пузыре или почках, злокачественных опухолях печени, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки и инфаркте миокарда.

Иммунотурбидиметрический тест. Конечная точка

Диапазон измерения: 0 – 600 мг/дл

Предел определения: 3 мг/дл

Эффект прозоны: > 5000 мг/дл

Чувствительность: 0,00027 единиц ABS на единицу концентрации

Специфичность: Моноспецифичен

Не обнаружено интерференции с гемоглобином (100 мг/дл), цитратом натрия (1 000 мг/дл), гепарином (50 мг/дл), мутностью (5 %) и триглицеридами (2 500 мг/дл). Высокие концентрации билирубина (10 – 20 мг/дл) интерферируют с реагентами для определения AMG.

Пределы применимости: Нет

Клиническая норма

Мужчины: 119 – 254 мг/дл (IFCC).

Женщины: 132 – 301 мг/дл.

Данный интервал ориентировочный. Каждая лаборатория должна сама установить пределы нормы для обследуемых пациентов.

### 3. Реактанты пятой группы

#### 3.1. Трансферрин ФС Transferrin FS от DiaSys

Повышенные уровни трансферрина наблюдаются при острых воспалениях, при недостатке железа, беременности, приёме эстрогена и липоидном нефрозе; пониженные уровни могут наблюдаться при врождённой недостаточности трансферрина, приёме тестостерона, инфекциях, некоторых видах нефрозов, злокачественных опухолях, гемохроматозе, малярии в острой стадии и недостаточном питании. Тестирование на трансферриновую насыщенность используется для скрининга гемохроматоза, для исключения избытка железа при патологиях его распределения в организме, например, при заболеваниях печени, и для мониторинга эритропоэтиновой терапии пациентов с почечной недостаточностью. Метод измерения трансферриновой насыщенности заменяет метод определения общей железосвязывающей способности.

Иммунотурбидиметрический тест. Конечная точка. Диапазон определения от 3 до 800 мг/дл. Предела прозоны нет при концентрациях до 2 000 мг/дл.

Свободный и конъюгированный билирубин до 60 мг/дл, гемоглобин до 1 000 мг/дл, липемия до 2 000 мг/дл триглицеридов и ревматоидный фактор до 1 700 Ед/мл не влияют на точность анализа. Нижний предел определения 3 мг/дл.

Нормальный диапазон: 200–360 мг/дл (2.0–3.6 г/л).

#### 3.2. Набор для определения трансферрина

##### Transferrin AUT/AUS Kit от APTEC Diagnostics

Иммунотурбидиметрический тест. Конечная точка.

Диапазон измерения: 0 – 500 мг/дл

Предел определения: 40 мг/дл

Эффект прозоны: > 1 400 мг/дл

Чувствительность: 0,00093 единиц ABS на единицу концентрации

Специфичность: Моноспецифичен

Не обнаружено интерференции с гемоглобином (1 000 мг/дл), цитратом натрия (1 000 мг/дл), гепарином (50 мг/дл), билирубином (20 мг/дл) и триглицеридами (2 500 мг/дл).

Пределы применимости: Нет

Клиническая норма

170 – 340 мг/дл (IFCC).

Данный интервал ориентировочный. Каждая лаборатория должна сама установить пределы нормы для обследуемых пациентов

#### 3.3. Набор для определения преальбумина

##### Prealbumin AUT/AUS Kit от APTEC Diagnostics

Преальбумин - белок острой фазы; транспортирует тироксин и образует комплексы с ретинолом и его связывающим белком, препятствуя потере ретинола с мочой. Понижается при острой фазе. Повышенные уровни преальбумина наблюдаются при лечении преднизолоном и клубочковых и канальцевых протеинуриях, а пониженные – при серьёзных заболеваниях печени, недостаточном питании, врождённой недостаточности, приёме больших доз салицилатов и во время родов.

Иммунотурбидиметрический тест. Конечная точка.

Диапазон измерения: 0 – 80 мг/дл

Предел определения: 10 мг/дл

Эффект прозоны: > 200 мг/дл

Чувствительность: 0,0010 единиц ABS на единицу концентрации

Специфичность: Моноспецифичен

Не обнаружено интерференции с гемоглобином (1 000 мг/дл), цитратом натрия (1000 мг/дл), гепарином (50 мг/дл), билирубином (20 мг/дл) и триглицеридами (2 500 мг/дл).

Пределы применимости: Нет

Клиническая норма  
22 – 41 мг/дл (IFCC).

Данный интервал ориентировочный. Каждая лаборатория должна сама установить пределы нормы для обследуемых пациентов

**Более подробная информация – в Каталоге и в Прейскуранте по Клинической Биохимии, октябрь 2005, ЗАО «ДИАКОН».**

*Московский офис:* 113149, Москва, Внутренний проезд, дом 8, стр. 9

Тел.: (495) 975–7810, 975–7811 (многоканальные)

*Центральный офис:* 142290, Пущино, МО, пр. Науки, 5.

Тел: (4967) 33–0554, 73–0403, 73–0693

Факс: (4967) 33–0528.

E-mail: [sale@diakon-diagnostics.ru](mailto:sale@diakon-diagnostics.ru)

<http://www.diakon-diagnostics.ru>