

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК КАК МАРКЕР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О. Л. Никифорова, Н. В. Галиновская, А. Е. Козлов

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь



В статье представлена современная информация о структуре С-реактивного белка, его функциях, роли в стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний, рака и психических расстройств.

Ключевые слова: С-реактивный белок, предиктор, сердечно-сосудистые заболевания, рак, психические расстройства.

Для цитирования: Никифорова, О. Л. С-реактивный белок как маркер сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований и психических расстройств (обзор литературы) / О. Л. Никифорова, Н. В. Галиновская, А. Е. Козлов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2023. Т. 21, № 1. С. 5-11. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-1-5-11>

Введение

Впервые сведения о С-реактивном белке (далее – СРБ) опубликованы W. S. Tillett с соавт. в журнале «Экспериментальной медицины» в 1930 г. К настоящему времени проведено большое количество исследований о структуре, функции, роли СРБ в организме человека [1, 2]. СРБ синтезируется преимущественно гепатоцитами, также доказан синтез СРБ нейронами, эндотелиальными клетками, адипоцитами, лимфоцитами, моноцитами и макрофагами альвеол [2, 3, 4, 5, 6].

СРБ представлен двумя изоформами [4, 5, 6, 7]. Одна из них – пентамер, pCRP (СРБ пентраксин), нативный СРБ (NCRP) состоит из пяти идентичных субъединиц дискообразной конфигурации, каждая длиной в 206 аминокислот [1, 2, 5, 6]. У pCRP есть две грани, на поверхности одной из них (на рис. 1 под значением А) каждая субъединица (мономер) расположена вокруг центральной поры. У каждого мономера присутствует α -спиральная полоса остатков для связывания с C1q системой комплемента и Fc-рецепторами [2]. На противоположной стороне (на рис. 1 под значением В) каждый мономер имеет участок связывания с фосфохолином и двумя ионами кальция [2]. Время полужизни pCRP составляет 19-24 часа. СРБ синтезируется сначала в виде мономеров и собирается в пентамер в эндоплазматической сети клетки. В гепатоцитах пентамерный белок удерживается в эндоплазматической сети связыванием с двумя карбоксилэстеразами. В состоянии покоя происходит его медленное высвобождение из эндоплазматической сети, после повышения уровня воспалительных цитокинов (интерлейкин-6, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли- α) связывание СРБ с карбоксилэстеразами снижается, что приводит к повышению секреции СРБ [2, 5, 6, 7, 8].

Другой изомер – мономер СРБ (mCRP, модифицированный), который образуется при диссоциации пентраксина под воздействием высокой температуры, при высоких концентрациях моче-

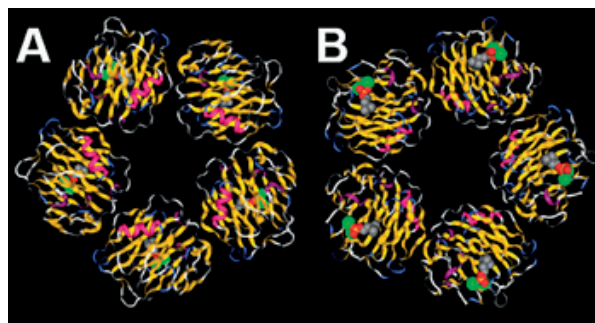


Рисунок 1. – Структура СРБ, адаптировано из [2]

Figure 1. – Structure of CRP, adapted from [2]

вины, изменения pH и других факторов [2, 4, 5, 6, 7, 8].

S. M. Nehring с соавт. установили, что pCRP обладает как провоспалительным, так и противовоспалительным действием, тогда как mCRP оказывает выраженное провоспалительное действие на моноциты, эндотелиальные клетки, тромбоциты [6, 7]. В ряде исследований доказано, что mCRP обладает более выраженным провоспалительным эффектом, чем pCRP [2, 6, 7, 8].

При любом повреждении ткани (травма, раковый рост, заболевание) происходит активация клеток воспалительными сигналами, при этом pCRP связывается с фосфохолином на клеточной поверхности, что инициирует его диссоциацию на mCRP. В месте воспаления mCRP взаимодействует с рядом разных типов клеток: эндотелиальными и эпителиальными клетками, фибробластами, клетками крови, компонентами внеклеточного матрикса (представлено на рис. 2) [9].

Изоформа pCRP активирует классический путь активации комплемента, через Fc-рецепторы активирует фагоциты, увеличивает выработку интерлейкина-8, способствует апоптозу, подавляет выработку NO [2, 5, 6, 7, 8]. mCRP задерживает апоптоз и индуцирует выработку NO в нейтрофилах. Подразделение СРБ на изомеры носит условный характер, диагностический на-

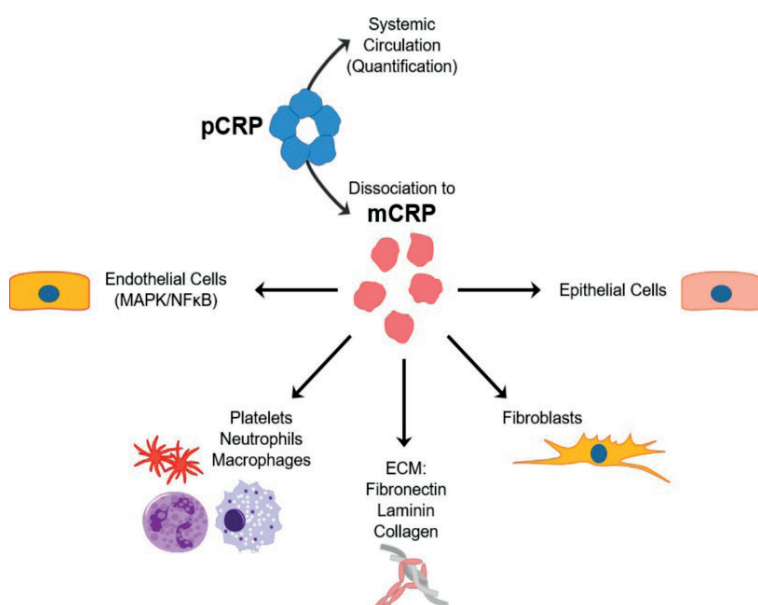


Рисунок 2. – Схематическое изображение взаимодействий изоформ pCRP и mCRP, адаптировано из [9]
Figure 2. – Schematic representation of pCRP and mCRP isoform interactions, adapted from [9]

бор для определения mCRP – дорогостоящий, и не нашел применения в рутинной практике [1, 2, 6, 7, 8].

Средний уровень СРБ в сыворотке крови здорового человека составляет 0,8 мг/л, но может варьировать из-за полиморфизмов в гене. Существует много факторов, которые могут изменить исходный уровень СРБ: пол, возраст, вес, уровень артериального давления и липидов, статус курения [1, 2].

СРБ – это неспецифический белок, его концентрация повышается в первые 6-8 часов повреждения клеток и коррелирует с объемом повреждения, достигая пика в течение 48 часов [1]. Повышенный уровень СРБ чаще всего обусловлен инфекцией, травмой, злокачественными новообразованиями, заболеваниями соединительной ткани [1, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11]. Снижение выработки СРБ наблюдается при печеночной недостаточности [1].

В настоящее время большое значение в клинической практике имеет ультрачувствительный (high sensitivity – hs-CRP) СРБ – это СРБ, для определения которого применяют специальные тест-системы с «латексным усилением». Референсные значения hs-CRP составляют от 0 до 3 мг/л. Увеличение уровня содержания hs-CRP в крови связано с повышенным риском развития сердечно-сосуди-

стых заболеваний у здоровых людей, а у пациентов с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда – повышенным риском осложнений заболевания и высоким уровнем летальности. Уровень СРБ от 3 до 10 мг/л свидетельствует о вялотекущем воспалительном процессе и неблагоприятном прогнозе ряда заболеваний [3, 12, 13].

СРБ и заболевания сердечно-сосудистой системы

В последнее двадцатилетие активно проводились исследования связи уровня СРБ и атеросклероза, инфаркта миокарда, нарушений ритма и проводимости сердца, ишемической болезни сердца [2, 14, 15, 16, 17, 18].

L. Vadimon, N. R. Sproston и J. J. Ashworth независимо друг от друга занимались изучением роли СРБ в развитии атеросклероза. Они установили, что СРБ способствует развитию и прогрессированию атеросклероза и тромбоза, локализуется непосредственно в атеросклеротических бляшках, активирует систему комплемента, вызывает дисфункцию

эндотелия и образование тромбов за счет активации и агрегации тромбоцитов [1, 14]. Участие СРБ в атеротромбозе представлено на рисунке 3.

М. Такака с соавт. провели проспективное 11-летнее исследование с участием 6517 жителей Японии без фибрилляции предсердий, целью которого было подтвердить или опровергнуть наличие связи между уровнем hs-CRP в сыворотке крови и риском развития фибрилляции предсердий. Результатом исследования стали данные, что не только пациенты с наивысшим квантилем уровня hs-CRP $\geq 1,17$ мг/л, но и низким ($\geq 0,20$ мг/л) и умеренным уровнем hs-CRP (0,3-0,4 мг/л) имели значительно более высокий риск фибрилляции предсердий, чем пациенты с самым низким квантилем hs-CRP – $\leq 0,19$ мг/л. Различия не наблюдались в зависимости от пола, избыточного веса, артериальной гипертензии и статуса курения ($p > 0,05$) [15].

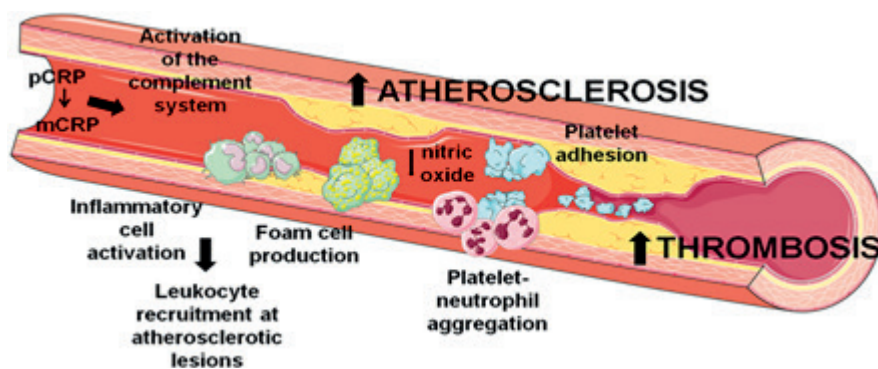


Рисунок 3. – Участие СРБ в атеротромбозе, адаптировано из [14]
Figure 3. – Involvement of CRP in atherothrombosis, adapted from [14]

R. Liu ретроспективно была исследована взаимосвязь между уровнем СРБ и риском сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты показали, что уровень СРБ у пациентов с острым коронарным синдромом достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). У пациентов с уровнем СРБ > 3 мг/л наблюдалось достоверное повышение частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ($p < 0,05$) [17].

Изучением независимых предикторов персистирующей фибрилляции предсердий занимался S. T. Turkko с соавт. в ретроспективном исследовании с участием 1191 пациента. В результатах исследования авторы указывают, что фибрилляция предсердий чаще встречалась у пациентов с высокими уровнями СРБ (> 5 мг/дл) и HbA1c ($> 6,5\%$), низким уровнем липопротеидов низкой плотности (< 35 мг/дл), при наличии у пациента клапанного вмешательства, коморбидной патологии в виде сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, хронической почечной и печеночной недостаточности [18].

СРБ и злокачественные новообразования

Несмотря на совершенствование диагностики, разработки новых методов лечения, на втором месте среди причин смертности в Республике Беларусь и ряде других стран по-прежнему находятся злокачественные новообразования [19].

P. C. Hart с соавт. доказано, что неразрешенное (хроническое) воспаление вызывает пролонгированную иммунную инфильтрацию в месте повреждения, способствует быстрой пролиферации клеток, выработке цитокинов, индуцирует повреждение ДНК, способствуя мутагенезу, росту новообразования. Повышенная секреция цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-17) и хемокинов обеспечивает благоприятную среду для роста и метастазирования [9].

Корреляцию между уровнем СРБ и соотношением уровня СРБ к альбумину и течением злокачественных новообразований изучали W. Huang и M. Bert с соавт. [20, 21]. Одномерный анализ, проведенный M. Bert, показал, что более высокое соотношение уровня СРБ к альбумину ($\geq 0,0139$), более высокий уровень СРБ ($\geq 0,06$ мг/дл) в значительной степени связаны с несостоятельностью анастомоза после эзофагоэктомии по поводу рака пищевода. [21]. W. Huang установил, что у пациентов с высоким предоперационным уровнем СРБ ($> 5,0$ мг/мл) трехлетняя выживаемость составила 56%, у пациентов с низким предоперационным уровнем СРБ ($\leq 5,0$ мг/мл) – 68%, разница в показателях выживаемости между группами с низким и высоким уровнем СРБ была значимой ($p = 0,044$) [20].

K. Migita и K. Okubo независимо друг от друга провели исследование пациентов с раком желудка с целью определить, есть ли взаимосвязь между уровнем СРБ в периферической крови и наличием послеоперационных осложнений и выживаемости пациентов [22, 23]. K. Okubo

с соавт. наблюдали более высокий уровень СРБ ($13,81 \pm 1,00$ мг/мл) в послеоперационном периоде у пациентов с осложнениями по сравнению с уровнем СРБ ($10,12 \pm 0,43$ мг/мл) у пациентов без осложнений ($p = 0,001$). Учитывая показатели СРБ, K. Okubo спрогнозировал осложнения в послеоперационном периоде и доказал возможность прогноза в будущем у пациентов, страдающих раком желудка [23]. K. Migita отмечает, что у пациентов с высоким уровнем СРБ в сыворотке крови в раннем послеоперационном периоде наблюдался более высокий уровень смертности от рецидива рака желудка ($p = 0,001$) и инфекционных осложнений ($p = 0,003$), чем у пациентов с низким уровнем СРБ в сыворотке крови [22].

X. Wang с соавт. проведен метаанализ, посвященный изучению взаимосвязи между уровнями СРБ до лечения и выживаемостью пациентов с саркомой мягких тканей. Основываясь на модели случайных результатов, X. Wang пришел к выводу, что более высокий уровень СРБ достоверно коррелировал с плохой выживаемостью ($p = 0,022$), но с неоднородностью ($p = 0,001$), которая была обусловлена наличием метастазов и небольшим размером выборки. Для выявления источников неоднородности применялись мета-регрессионный анализ и анализ чувствительности. У пациентов с повышенным уровнем СРБ с большей вероятностью наблюдается прогрессирование саркомы мягких тканей в виде местного распространения опухоли или метастазирования. X. Wang рекомендует таким пациентам проведение более интенсивной терапии [24].

H. Akkiz, A. Neiben и D. O'Brian изучали уровни СРБ у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, раком поджелудочной железы и раком предстательной железы, соответственно [25, 26, 27]. H. Akkiz отмечает, что выживаемость пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вне зависимости от ее размера при высоких уровнях СРБ и СОЭ и снижении уровня альбумина в сыворотке крови в 7 раз ниже по сравнению с пациентами с низкими параметрами [25]. В результате исследования, проведенного A. Neiben, установлено, что у пациентов с нормальным уровнем СРБ и у пациентов с уровнем СРБ 5-20 мг/л пятилетняя общая выживаемость составила 87 и 70%, соответственно, у пациентов с уровнем СРБ > 20 мг/л – 39% ($p < 0,001$) [26].

D. O'Brian указывает на то, что пациенты, получавшие химиотерапию по поводу рака предстательной железы, у которых в сыворотке крови уровень СРБ был < 5 мг/л, имели медиану выживаемости на 14 месяцев больше, чем у пациентов с уровнем СРБ > 5 мг/л [27].

СРБ и психические расстройства

Психические расстройства – одна из значимых проблем в высокоразвитых странах и находятся на третьем месте среди ведущих причин по заболеваемости.

T. Otsuka с соавт. провели исследование связи генетической изменчивости СРБ с уровнем hs-CRP, симптомами, когнитивными функциями у пациентов с посттравматическим стрессо-

вым расстройством (далее – ПТСР). Авторами установлено, что у пациентов с генотипом CRP rs2794520 CC/CT по сравнению с пациентами с генотипом TT наблюдались достоверно более высокие уровни hs-CRP ($p=0,009$), более выраженные симптомы ПТСР ($p=0,036$) и более низкая когнитивная функция ($p=0,018$) [28].

Проблемой депрессии у пациентов независимо друг от друга занимались Y. Huang и N. Mac Giollabhui с соавторами. По результатам исследования Y. Huang отмечает, что более высокие уровни CRP в сыворотке были связаны с повышенным риском депрессии у пациентов с сахарным диабетом ($p=0,011$). После корректировки образа жизни уменьшались как распространенность симптомов депрессии, так и уровень CRP в сыворотке крови [29]. Целью исследования N. Mac Giollabhui было определить, связан ли подтип депрессии с ухудшением исполнительной функции. N. Mac Giollabhui отмечает, что пациенты с депрессией вне зависимости от возраста с более высоким уровнем CRP демонстрировали более низкое исполнительное функционирование (контроль внимания, когнитивное торможение, сдерживающий контроль, рабочая память и др.) ($p<0,001$) [30].

Представляет интерес исследование I. Jacomb с соавт. по наличию взаимосвязи между уровнем CRP и шизофренией. В независимых выборках авторы оценивали уровень CRP, толщину коры головного мозга, когнитивные функции и тяжесть симптомов. Уровень CRP был ≥ 3 мг/л у большинства пациентов при остром психозе, у 43% пациентов с шизофренией по сравнению с 20% в контрольной группе. У этих пациентов

также наблюдалась значительно худшая рабочая память, а уровень CRP обратно коррелировал с толщиной коры в лобных, островковых и височных областях мозга [31]. Независимо от I. Jacomb, L. Orsolini с соавт. также изучали взаимосвязь уровня CRP и шизофрении. Согласно их данным, при шизофрении наблюдается уровень CRP ≥ 5 мг/л, он коррелирует с тяжестью заболевания, обострением течения заболевания, сочетания кататонического синдрома, агрессивности и негативной симптоматики [32].

Заключение

Измерение уровня CRP в сыворотке крови – простой, дешевый и доступный в клинической практике метод. Корреляция уровня CRP и объема повреждения позволяет оценить течение инфекционного процесса и эффективность его лечения. Уровень CRP >3 мг/л коррелирует с развитием и прогрессированием атеросклероза, фибрилляции предсердий (CRP >5 мг/л) и может служить независимым предиктором более высокого уровня неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе инфаркта миокарда.

Повышенная концентрация CRP (>5 мг/л) связана с более высоким риском развития рака и низкой выживаемостью у онкологических пациентов. В качестве дополнительного критерия при принятии решений о тактике ведения пациента со злокачественным новообразованием рекомендуется учитывать уровень CRP.

Установлено, что уровень CRP ≥ 5 мг/л коррелирует с тяжестью посттравматического стрессового расстройства, шизофрении и ее обострения, повышенным риском развития депрессии.

Литература

1. Sproston, N. R. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection / N. R. Sproston, J. J. Ashworth // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – Art. 754. – doi: 10.3389/fimmu.2018.00754.
2. Jimenez, R. V. Therapeutic Lowering of C-Reactive Protein / R. V. Jimenez, A. J. Szalai // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 619564. – doi: 10.3389/fimmu.2020.619564.
3. Ярец, Ю. И. Специфические белки [Электронный ресурс] : практическое пособие для врачей : в 2 ч. / Ю. И. Ярец. – Гомель, 2015. – Часть I : Лабораторные тесты исследования специфических белков. – 64 с. – Режим доступа: https://www.rcrm.by/upload/science/posob_doctor/2015-10.PDF. – Дата доступа: 15.01.23.
4. Pathak, A. Evolution of C-Reactive Protein / A. Pathak, A. Agrawal // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – Art. 943. – doi: 10.3389/fimmu.2019.00943.
5. Напасало, К. Regulation of the Complement System by Pentraxins / K. Напасало, S. Meri // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – Art. 1750. – doi: 10.3389/fimmu.2019.01750.
6. Rajab, I. M. How C-Reactive Protein Structural Isoforms With Distinctive Bioactivities Affect Disease Progression / I. M. Rajab, P. C. Hart, L. A. Potempa // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – Art. 2126. – doi: 10.3389/fimmu.2020.02126.
7. Nehring, S. M. C Reactive Protein [Electronic resource] / S. M. Nehring, A. Goyal, B. C. Patel // *StatPearls.* – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing. – Mode of access: <https://europepmc.org/article/MED/28722873/NBK441843#free-full-text>. – Date of access: 15.01.2023.
8. C-Reactive Protein and Its Structural Isoforms: An Evolutionary Conserved Marker and Central Player in Inflammatory Diseases and Beyond / J. D. McFadyen [et al.] // *Subcell. Biochem.* – 2020. – Vol. 94. – P. 499-520. – doi: 10.1007/978-3-030-41769-7_20.
9. C-Reactive Protein and Cancer-Diagnostic and Therapeutic Insights / P. C. Hart [et al.] // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – Art. 595835. – doi: 10.3389/fimmu.2020.595835.
10. Distinguishing bacterial versus non-bacterial causes of febrile illness - A systematic review of host biomarkers / B. L. Fernandez-Carballo [et al.] // *J. Infect.* – 2021. – Vol. 82 (4). – P. 1-10. – doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.028.
11. Ngwa, D. N. Structure-Function Relationships of C-Reactive Protein in Bacterial Infection / D. N. Ngwa, A. Agrawal // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – Art. 166. – doi: 10.3389/fimmu.2019.00166.
12. Development of a novel score for the diagnosis of bacterial infection in patients with acute-on-chronic liver failure / S. Lin [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 26 (32). – P. 4857-4865. – doi: 10.3748/wjg.v26.i32.4857.
13. Serum C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio as predictors of survival in cirrhotic patients with systemic inflammatory response syndrome and bacterial infection / A. Tapadia [et al.] // *Indian J. Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 40 (3). – P. 265-271. – doi: 10.1007/s12664-020-01134-8.

14. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis / L. Badimon [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – Art. 430. – doi: 10.3389/fimmu.2018.00430.
15. Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels and the Risk of Atrial Fibrillation in Japanese Population: the Circulatory Risk in Communities Study / M. Tanaka [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2021. – Vol. 28 (2). – P. 194-202. – doi: 10.5551/jat.54064.
16. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice / A. Avan [et al.] // *J. Cell Physiol.* – 2018. – Vol. 11. – P. 8508-8525. – doi: 10.1002/jcp.26791.
17. C-Reactive Protein Level Predicts Cardiovascular Risk in Chinese Young Female Populati / R. Liu [et al.] // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2021. – Vol. 2021. – Art. 6538079. – doi: 10.1155/2021/6538079.
18. Turkkolu, S. T. Biochemical predictors of postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery / S. T. Turkkolu, E. Selçuk, C. Köksal // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2021. – Vol. 21 (1). – Art. 167. – doi: 10.1186/s12872-021-01981-z.
19. Естественное движение населения по Республике Беларусь за 2019 год : [статистический бюллетень] [Электронный ресурс] / Национальный статистический комитет Республики Беларусь. – Минск, 2020. – 54 с. – Режим доступа: <https://www.belstat.gov.by/upload/iblock/0ad/0adbfaf0f36d3f3052703df0f4e7d9db2.pdf>. – Дата доступа: 01.02.2023.
20. Preoperative serum C-reactive protein levels and postoperative survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score matching analysis / W. Huang [et al.] // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2019. – Vol. 14 (1). – Art. 167. – doi: 10.1186/s13019-019-0981-0.
21. Preoperative inflammation is an independent factor of worse prognosis after colorectal cancer surgery / M. Bert [et al.] // *J. Visc. Surg.* – 2021. – Vol. 158 (4). – P. 305-311. – doi: 10.1016/j.jvisurg.2020.08.001.
22. Postoperative Serum C-Reactive Protein Level Predicts Long-term Outcomes in Stage I Gastric Cancer / K. Migita [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2019. – Vol. 242. – P. 323-331. – doi: 10.1016/j.jss.2019.04.075.
23. Clinical impact of creatine phosphokinase and c-reactive protein as predictors of postgastrectomy complications in patients with gastric cancer / K. Okubo [et al.] // *BMC Cancer.* – 2021. – Vol. 21 (1). – Art. 95. – doi: 10.1186/s12885-021-07801-z.
24. The value of C-reactive protein as an independent prognostic indicator for disease-specific survival in patients with soft tissue sarcoma: A meta-analysis / X. Wang [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14 (7). – P. e0219215. – doi: 10.1371/journal.pone.0219215.
25. Serum levels of inflammatory markers CRP, ESR and albumin in relation to survival for patients with hepatocellular carcinoma / H. Akkiz [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2021. – Vol. 75 (2). – P. e13593. – doi: 10.1111/ijcp.13593.
26. C-reactive protein independently predicts survival in pancreatic neuroendocrine neoplasms / A. Nießen [et al.] // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11 (1). – Art. 23768. – doi: 10.1038/s41598-021-03187-x.
27. The Role of C-Reactive Protein in Kidney, Bladder, and Prostate Cancers / D. O'Brian [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – Art. 721989. – doi: 10.3389/fimmu.2021.721989.
28. Association of CRP genetic variation with symptomatology, cognitive function, and circulating proinflammatory markers in civilian women with PTSD / T. Otsuka [et al.] // *J. Affect. Disord.* – 2021. – Vol. 279. – P. 640-649. – doi: 10.1016/j.jad.2020.10.045.
29. Serum Levels of CRP are Associated with Depression in a Middle-aged and Elderly Population with Diabetes Mellitus: A Diabetes Mellitus-Stratified Analysis in a Population-Based Study / Y. Huang [et al.] // *J. Affect. Disord.* – 2021. – Vol. 281. – P. 351-357. – doi: 10.1016/j.jad.2020.12.028.
30. Investigating whether a combination of higher CRP and depression is differentially associated with worse executive functioning in a cohort of 43,896 adults Mac / N. Mac Giollabhui [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2021. – Vol. 96. – P. 127-134. – doi: 10.1016/j.bbi.2021.05.022.
31. C-Reactive Protein: Higher During Acute Psychotic Episodes and Related to Cortical Thickness in Schizophrenia and Healthy Controls / I. Jacomb [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – Art. 2230. – doi: 10.3389/fimmu.2018.02230.
32. Protein-C Reactive as Biomarker Predictor of Schizophrenia Phases of Illness? A Systematic Review / L. Orsolini [et al.] // *Curr. Neuropharmacol.* – 2018. – Vol. 16 (5). – P. 583-606. – doi: 10.2174/1570159X1666180119144538.

References

1. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018;9:754. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754.
2. Jimenez RV, Szalai AJ. Therapeutic Lowering of C-Reactive Protein. *Front Immunol.* 2021;11:619564. doi: 10.3389/fimmu.2020.619564.
3. Jarec JuI. *Specificheskie belki. Pt. I, Laboratornye testy issledovaniya specificheskikh belkov* [Internet]. Gomel; 2015. 64 p. Available from: https://www.rcrm.by/upload/science/posob_doctor/2015-10.PDF (Russian).
4. Pathak A, Agrawal A. Evolution of C-Reactive Protein. *Front Immunol.* 2019;10:943. doi: 10.3389/fimmu.2019.00943.
5. Haapasalo K, Meri S. Regulation of the Complement System by Pentraxins. *Front Immunol.* 2019;10:1750. doi: 10.3389/fimmu.2019.01750.
6. Rajab IM, Hart PC, Potempa LA. How C-Reactive Protein Structural Isoforms With Distinctive Bioactivities Affect Disease Progression. *Front Immunol.* 2020;11:2126. doi: 10.3389/fimmu.2020.02126.
7. Nehring SM, Goyal A, Patel BC. *C Reactive Protein* [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/28722873/NBK441843#free-full-text>
8. McFadyen JD, Zeller J, Potempa LA, Pietersz GA, Eisenhardt SU, Peter K. C-Reactive Protein and Its Structural Isoforms: An Evolutionary Conserved Marker and Central Player in Inflammatory Diseases and Beyond. *Subcell Biochem.* 2020;94:499-520. doi: 10.1007/978-3-030-41769-7_20.
9. Hart PC, Rajab IM, Alebraheem M, Potempa LA. C-Reactive Protein and Cancer-Diagnostic and Therapeutic Insights. *Front Immunol.* 2020;11:595835. doi: 10.3389/fimmu.2020.595835.
10. Fernandez-Carballo BL, Escadafal C, MacLean E, Kapasi AJ, Dittrich S. Distinguishing bacterial versus non-bacterial causes of febrile illness - A systematic review of host biomarkers. *J Infect.* 2021;82(4):1-10. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.028.

11. Ngwa DN, Agrawal A. Structure-Function Relationships of C-Reactive Protein in Bacterial Infection. *Front Immunol.* 2019;10:166. doi: 10.3389/fimmu.2019.00166.
12. Lin S, Yan Y-Y, Wu Y-L, Wang M-F, Zhu Y-Y, Wang X-Z. Development of a novel score for the diagnosis of bacterial infection in patients with acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol.* 2020;26(32):4857-4865. doi: 10.3748/wjg.v26.i32.4857.
13. Tapadia A, Jain M, Reddy MS, Mahadevan B, Varghese J, Venkataraman J. Serum C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio as predictors of survival in cirrhotic patients with systemic inflammatory response syndrome and bacterial infection. *Indian J Gastroenterol.* 2021;40(3):265-271. doi: 10.1007/s12664-020-01134-8.
14. Badimon L, Peña E, Arderiu G, Padró T, Slevin M, Vilahur G, Chiva-Blanch G. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Front Immunol.* 2018;9:430. doi: 10.3389/fimmu.2018.00430.
15. Tanaka M, Imano H, Kubota Y, Yamagishi K, Umesawa M, Muraki I, Cui R, Hayama-Terada M, Shimizu Y, Okada T, Ohira T, Sankai T, Tanigawa T, Sato S, Kitamura A, Kiyama M, Iso H. Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels and the Risk of Atrial Fibrillation in Japanese Population: the Circulatory Risk in Communities Study. *J Atheroscler Thromb.* 2021;28(2):194-202. doi: 10.5551/jat.54064.
16. Avan A, Tavakoly Sany SB, Ghayour-Mobarhan M, Rahimi HR, Tajfard M, Ferns G. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. *J Cell Physiol.* 2018;11:8508-8525. doi: 10.1002/jcp.26791.
17. Liu R, Xu F, Ma Q, Zhou Y, Liu T. C-Reactive Protein Level Predicts Cardiovascular Risk in Chinese Young Female Population. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6538079. doi: 10.1155/2021/6538079.
18. Turkkolu, ST, Selçuk E, Köksal C. Biochemical predictors of postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2021;21(1):167. doi: 10.1186/s12872-021-01981-z.
19. National Statistical Committee of the Republic of Belarus. *Estestvennoe dvizhenie naselenija po Respublike Belarus za 2019 god: [statisticheskij bjulleten]* [Internet]. Minsk; 2020. 54 p. Available from: <https://www.belstat.gov.by/upload/iblock/0ad/0adbfa0f36d3f3052703df0f4e7d9db2.pdf> (Russian).
20. Huang W, Wu L, Liu X, Long H, Rong T, Ma G. Preoperative serum C-reactive protein levels and post-operative survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score matching analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2019;14(1):167. doi: 10.1186/s13019-019-0981-0.
21. Bert M, Devilliers H, Orry D, Rat P, Facy O, Ortega-Deballon P. Preoperative inflammation is an independent factor of worse prognosis after colorectal cancer surgery. *J Visc Surg.* 2021;158(4):305-311. doi: 10.1016/j.jvisc-surg.2020.08.001.
22. Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Kunishige T, Nakade H, Miyao S, Sho M. Postoperative Serum C-Reactive Protein Level Predicts Long-term Outcomes in Stage I Gastric Cancer. *J Surg Res.* 2019;242:323-331. doi: 10.1016/j.jss.2019.04.075.
23. Okubo K, Arigami T, Matsushita D, Kijima T, Shimonosono M, Uenosono Y, Yanagita S, Kurahara H, Mori S, Ohtsuka T, Natsugoe S. Clinical impact of creatine phosphokinase and c-reactive protein as predictors of post-gastrectomy complications in patients with gastric cancer. *BMC Cancer.* 2021;21(1):95. doi: 10.1186/s12885-021-07801-z.
24. Wang X, Liu S, Zhao X, Fang E, Zhao X. The value of C-reactive protein as an independent prognostic indicator for disease-specific survival in patients with soft tissue sarcoma: A meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219215. doi: 10.1371/journal.pone.0219215.
25. Akkiz H, Carr BI, Bag HG, Karaoğullarından Ü, Yalçın K, Ekin N, Özakyol A, Altıntaş E, Balaban HY, Şimşek H, Uyanıkoğlu A, Balkan A, Kuran S, Üsküdar O, Ülger Y, Güneş B, Delik A. Serum levels of inflammatory markers CRP, ESR and albumin in relation to survival for patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Pract.* 2021;75(2):e13593. doi: 10.1111/ijcp.13593.
26. Nießen A, Schimmack S, Sandini M, Fliegner D, Hinz U, Lewosinska M, Hackert T, Büchler MW, Strobel O. C-reactive protein independently predicts survival in pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Sci Rep.* 2021;11(1):23768. doi: 10.1038/s41598-021-03187-x.
27. O'Brian D, Prunty M, Hill A, Shoag J. The Role of C-Reactive Protein in Kidney, Bladder, and Prostate Cancers. *Front Immunol.* 2021;12:721989. doi: 10.3389/fimmu.2021.721989.
28. Otsuka T, Hori H, Yoshida F, Itoh M, Lin M, Niwa M, Ino K, Imai R, Ogawa S, Matsui M, Kamo T, Kunugi H, Kim Y. Association of CRP genetic variation with symptomatology, cognitive function, and circulating proinflammatory markers in civilian women with PTSD. *J Affect Disord.* 2021;279:640-649. doi: 10.1016/j.jad.2020.10.045.
29. Huang Y, Su Y, Chen H, Liu H, Hu J. Serum Levels of CRP are Associated with Depression in a Middle-aged and Elderly Population with Diabetes Mellitus: A Diabetes Mellitus-Stratified Analysis in a Population-Based Study. *J Affect Disord.* 2021;281:351-357. doi: 10.1016/j.jad.2020.12.028.
30. Mac Giollabhui N, Alloy LB, Schweren LJS, Hartman CA. Investigating whether a combination of higher CRP and depression is differentially associated with worse executive functioning in a cohort of 43,896 adults. *Brain Behav Immun.* 2021;96:127-134. doi: 10.1016/j.bbi.2021.05.022.
31. Jacomb I, Stanton C, Vasudevan R, Powell H, O'Donnell M, Lenroot R, Bruggemann J, Balzan R, Galletly C, Liu D, Weickert CS, Weickert TW. C-Reactive Protein: Higher During Acute Psychotic Episodes and Related to Cortical Thickness in Schizophrenia and Healthy Controls. *Front Immunol.* 2018;9:2230. doi: 10.3389/fimmu.2018.02230.
32. Orsolini L, Sarchione F, Vellante F, Fornaro M, Matarazzo I, Martinotti G, Valchera A, Di Nicola M, Carano A, Di Giannantonio M, Perna G, Olivieri L, De Berardis D. Protein-C Reactive as Biomarker Predictor of Schizophrenia Phases of Illness? A Systematic Review. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(5):583-606. doi: 10.2174/1570159X16666180119144538.

C-REACTIVE PROTEIN AS A MARKER OF CARDIOVASCULAR DISEASES, MALIGNANT NEOPLASMS AND MENTAL DISORDERS (LITERATURE REVIEW)

O. L. Nikiforova, N. V. Galinovskaya, A. Ye. Kozlov

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

The article presents up-to-date information on the structure of C-reactive protein, its functions and role in risk stratification of cardiovascular diseases, cancer and mental disorders.

Keywords: C-reactive protein, predictor, cardiovascular diseases, cancer, mental disorders.

For citation: Nikiforova OL, Galinovskaya NV, Kozlov AYe. C-reactive protein as a marker of cardiovascular diseases, malignant neoplasms and mental disorders (literature review). Journal of the Grodno State Medical University. 2023;21(1):5-11. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-1-5-11>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

*Никифорова Ольга Леонидовна / Nikiforova Olga, e-mail: Nikiforova.O.L@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6123-2919

Галиновская Наталья Викторовна / Galinovskaya Natalya, e-mail: stroke.ynt@tut.by, ORCID: 0000-0002-1706-0144

Козлов Александр Евгеньевич / Kozlov Alexander, e-mail: cozlov.aleksander@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3220-250X

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 28.11.2022

Принята к публикации / Accepted for publication: 25.01.2023



Поликлиническая терапия в общей врачебной практике : пособие для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальностям 1-79 01 01 "Лечебное дело", 1-79 01 06 "Сестринское дело" : рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", Кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии ; [авт.: Л. В. Якубова, Л. В. Кежун, Н. В. Буквальная, Ю. И. Белоус]. – Гродно : ГрГМУ, 2022. – 275 с. : табл., рис. – ISBN 978-985-595-743-1.

В пособии отражены вопросы организации амбулаторной помощи в Республике Беларусь, работы врача общей практики, профилактики хронических неинфекционных заболеваний, экспертизы нетрудоспособности, реабилитации и диспансеризации населения. Раскрыты вопросы клиники, диагностики, принципы лечения и оказания неотложной помощи при наиболее распространенных терапевтических заболеваниях на амбулаторно-поликлиническом этапе.