

© О. Р. Панасюкова, Л. П. Кадан (30 вересня 2010). Новітні погляди на С–реактивний протеїн як біомаркер запального процесу при хронічному обструктивному захворюванні легень (огляд літератури) [Електронний ресурс]. URL <http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/original/2010/panasiukova2010.pdf>

О. Р. Панасюкова, Л. П. Кадан

НОВІТНІ ПОГЛЯДИ НА С–РЕАКТИВНИЙ ПРОТЕЇН ЯК БІОМАРКЕР ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Державна установа “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського АМН України”

В Україні, як і в інших країнах світу, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з основних проблем системи охорони здоров'я у зв'язку зі значним поширенням захворювання серед осіб працездатного віку, прогресуючим характером патологічних змін дихальної та серцево – судинної систем, які призводять до стійкої втрати працездатності, погіршення якості та тривалості життя, інвалідизації та смерті [25, 26]. Пріоритетним напрямком у подоланні ХОЗЛ як актуальної медико – соціальної проблеми є рання діагностика, розробка методів прогнозування перебігу захворювання, досягнення стійкої ремісії, що неможливо без використання новітніх наукових і фармацевтичних здобутків [32].

Хронічне обструктивне захворювання легень – екологічно залежне хронічне запальне захворювання з переважним ураженням дистальних відділів дихальних шляхів, паренхіми легень та формуванням емфіземи, що характеризується обмеженням повітряного потоку з розвитком не повністю зворотної або незворотної бронхіальної обструкції, та викликане продуктивною неспецифічною переметуючою запальною реакцією [7]. Системні реакції у хворих на ХОЗЛ протікають під впливом запальної активності клітин легеневої тканини, гіпоксії тканин і її впливом на метаболізм, а також таких факторів ризику як табакопаління, промислові поллютанти, генетичні фактори, і в стадії вивчення знаходиться цілий ряд інших [8]. Патогенетичні механізми розвитку ХОЗЛ складні та багатокомпонентні.

Протягом останніх років з'ясування проблем ХОЗЛ тісно пов'язане з уточненням ролі імунологічного дисбалансу на різних етапах патологічного процесу. Відомо, що цей дисбаланс є одним із провідних факторів розвитку хронічного запального процесу як у легенях, так і у бронхах, а зрештою і прогресування захворювання за участі різних молекулярних факторів. Постає питання, які ж біологічні фактори мають впливають на особливості формування імунологічної відповіді у хворих на ХОЗЛ [6]. Існує великий інтерес до використання біомаркерів системного запалення при ХОЗЛ, оскільки вони дають можливість моніторингу прогресування хвороби і загострень, оцінки впливу терапевтичного втручання. В багатьох дослідженнях у хворих

на ХОЗЛ продемонстрована наявність в кровотоці високих рівнів прозапальних цитокінів та інших медіаторів запалення [23, 28, 29]. Маркерами системного запалення при ХОЗЛ є С-реактивний білок (CRP), який з'являється в плазмі крові через 4-6 годин після ураження тканини різними чинниками [2, 9], а також інтерлейкіни IL-1, IL-8, IL-6, TNF α та ін. За допомогою сучасних лабораторно – інструментальних методів діагностики можна проводити визначення показників системного запалення у зразках з різних місць ураження, що дозволяє оцінити не лише стан дихальної системи, але й позалегеневі прояви ХОЗЛ [40].

С-реактивний білок відомий з 1930 р., коли Tillet і Frances у сироватці хворих пневмококовою пневмонією ідентифікували субстанцію, яка утворювала преципітат в присутності іонів кальцію при сполученні з полісахаридом пневмококу. Пізніше було встановлено, що ця рідина визначається при різних гострих легеневих і позалегеневих інфекціях і CRP придбав репутацію раннього неспецифічного, але чутливого маркеру запалення і ушкодження тканин [2, 16, 19]. CRP належить до родини плазмених білків пентаксинів, є α_2 -глобуліном. В умовах запалення, інфекції або ушкодження тканини плазмених CRP синтезується переважно гепатоцитами під контролем прозапальних цитокінів – інтерлейкіна-6 (IL-6), IL-1 і TNF α [35]. CRP здійснює одразу декілька функцій: медіаторну, транспортну, імуномодулюючу. Він активує систему комплементу, блокує продукцію медіаторів запалення за рахунок зв'язування фосфоліпідів мембран, приймає участь у реалізації функцій імунокомпетентних клітин – стимулює захват макрофагами ліпопротеїдів, посилює адгезію лейкоцитів до ендотелію, тобто регулює запальний каскад [2].

Завдяки тому, що концентрація CRP при запаленні підвищується більш ніж в 10, а іноді і 100 разів, а також завдяки прямому зв'язку між змінами рівню CRP з тяжкістю та динамікою клінічних проявів, С-реактивний білок є найбільш специфічним і чутливим клініко-лабораторним індикатором запалення та некрозу, який отримав широке розповсюдження при моніторингу та контролі ефективності лікування бактеріальних та вірусних інфекцій, хронічних запальних, онкологічних захворювань, ускладнень в хірургії і гінекології, тощо [5, 9].

Лабораторні методи визначення рівня CRP плазми крові вже протягом декількох десятиліть дозволяють клініцистам підтвердити наявність запального процесу в організмі та простежити його розвиток. Визначення сироваткового та плазматичного рівня CRP при ХОЗЛ, на відміну від дослідження цього показника у зразках з дихальних шляхів, більш прийнятне, просте у виконанні, не потребує додаткової апаратури і може бути проведене у більшості клінічних лабораторій. Ранні методи, призначені для визначення концентрації CRP у крові, були напівкількісними. У їхній основі лежала аглютинація латексних часток під впливом CRP. Про його концентрації в досліджуваному матеріалі судили по характеру агрегатів, що утворюються в реакції, які

оцінювали по бальній шкалі від +1 до +4. Ці методи не мали достатньої чутливості і специфічності, що утрудняло співвіднесення концентрації CRP із тяжкістю захворювання. Пізніше для визначення концентрації С-реактивного білка стали застосовувати реакцію латекстаглютинації з використанням специфічних антитіл. Хоча даний метод і ставиться до розряду напівкількісних, тому що результати реакції оцінюють візуальним способом, і не має високої чутливості, він продовжує широко використовуватися дотепер [4]. Наприкінці 1970-х рр. використання методу афінної хроматографії дозволило одержати антитіла, які знайшли застосування для високочутливих кількісних методів визначення концентрації CRP у крові, включаючи нефелометрію, турбідиметрію й різні варіанти імунохімічного аналізу [4].

Останнім часом в клінічній лабораторній практиці застосовуються набори реагентів, які дозволяють визначити концентрацію С-реактивного протеїну, яка раніше була віднесена до “фонової”, “слідової”. Це дозволило отримати новий клініко-лабораторний тест – hsCRP (high sensitivity C-reactive protein), який отримав самостійне значення в клінічній практиці і дозволяє виявляти концентрацію CRP у крові від 0,5 мг/л [9]. В сучасній клінічній практиці терміном базовий рівень С-реактивного білка позначають концентрацію CRP, яка стабільно виявляється у практично здорових осіб і у пацієнтів при відсутності гострого запального процесу або поза загостренням захворювання. Проведені з початку 90-х років епідеміологічні і клінічні дослідження показали, що величина базового рівня hsCRP має важливе практичне значення, так як вона безпосередньо пов’язана з ризиком розвитку тяжких серцево-судинних захворювань та їх ускладнень [9]. Підвищений рівень hsCRP розглядається як маркер низького ступеня системного запалення навіть при легкій та стабільній ХОЗЛ [29]. Проведені епідеміологічні дослідження причин смертності у пацієнтів на ХОЗЛ не виявили зв’язок рівнів CRP з виживаністю у популяції хворих з клінічно важким і дуже важким ХОЗЛ [18].

У практично здорових осіб вміст С-реактивного білка у сироватці крові не перевищує 10 мг/л, тоді як при патології його концентрація може підвищуватися до 500 мг/л і більше [2]. Для вірусних інфекцій, метастазів пухлин, деяких системних ревматичних захворювань характерно підвищення концентрації від 10 до 30 мг/л; бактеріальні інфекції, загострення деяких запальних хронічних захворювань (наприклад ревматоїдний артрит) та ушкодження тканин (хірургічна операція, гострий інфаркт міокарду) супроводжуються підвищенням концентрації CRP до 40 – 100 мг/л, а тяжкі генералізовані інфекції, опіки, сепсис – до 300 мг/л і більше [9].

В останні роки широким фронтом ідуть дослідження механізмів впливу генетичного поліморфізму CRP на базові рівні його концентрації в плазмі крові. При вивченні потенційно причинно-наслідкового зв’язку між ризиком розвитку ХОЗЛ та рівнем у hsCRP сироватці крові та змін в гені CRP було встановлено, що високі рівні hsCRP (> 3 мг/л) пов’язані із суттєвим ризиком розвитку ХОЗЛ у курців. Не знайдено залежності між різними гаплотипами гену CRP, які

впливають на рівні hsCRP, та ризиком розвитку ХОЗЛ [23]. Але генетичні варіації генів CRP можуть сприяти гетерогенності популяції ХОЗЛ, пов'язаної з системним запаленням [28].

У хворих на ХОЗЛ CRP є незалежним предиктором серцево-судинних захворювань та летальності хворих [13]. Підвищені його рівні служать несприятливим прогностичним фактором розвитку захворювання на ХОЗЛ [14], особливо у курців [19, 39]; дихальної недостатності [33], наявності обструкції [10, 15, 17, 22, 24, 27, 36] і можуть вказувати на інфекційний характер загострення у пацієнтів з ХОЗЛ [36]. Є повідомлення, що рівень CRP залишається високим і в стабільну фазу процесу [38]. В період загострення захворювання він служить маркером активної бактеріальної інфекції, що важливо для вирішення питання про призначення антибактеріальної терапії [1, 2, 3].

У пацієнтів з інфекційним загостренням хвороби концентрація CRP перевищує 10 мг/л і корелює з лейкоцитозом периферичної крові. Сироватковий рівень CRP виявився найціннішою й достовірною ознакою наявності бронхіальної інфекції й пневмонії у хворих із загостренням ХОЗЛ у порівнянні з іншими маркерами запалення (лейкоцитозом периферичної крові, сироватковими концентраціями ІЛ-6 і ФНО α) [2]. Граничне значення CRP для діагностики бактеріальної інфекції у хворих з загостренням ХОЗЛ становить $\geq 16,5$ мг/л [3].

Крім того, динаміка рівня CRP у хворих на ХОЗЛ може говорити про ризик рецидиву загострення [21]. Ілюстрацією цього можуть служити дані дослідження Perera W. R. (2007), у якому вивчалася динаміка концентрації CRP протягом 35 днів після початку загострення. Показано, що у 23% хворих до 35-го дня спостереження не відбувалось зникнення симптомів захворювання і у цих пацієнтів не спостерігалось й зниження сироваткових рівнів CRP. У 22% хворих, у яких протягом найближчих 50 днів розвилось повторне загострення (рецидив), відзначалися більш високі концентрації CRP на 14-й день після першого загострення [30]. Також виявлений стійкий взаємозв'язок між функціональним станом дихальної системи у хворих на ХОЗЛ, що оцінювався за ступенем обструкції дихальних шляхів, і рівнем CRP [33]. Отже, підвищення рівня С-реактивного протеїну є універсальною ознакою запалення незалежно від локалізації та інших характеристик запального процесу, що дозволяє назвати його основним маркером системного запалення в організмі.

Для визначення цінності CRP як біомаркера системного запалення та показника недоїдання або тяжкості ХОЗЛ було досліджено його вміст в сироватці крові порівняно з прозапальними цитокінами TNF α та ІЛ-6. Сироватковий CRP змінювався більше, ніж концентрації TNF α та ІЛ-6, і був значно вищий у хворих на ХОЗЛ у зрівнянні зі здоровими особами. У пацієнтів з низьким індексом маси тіла у порівнянні з тими, хто має нормальний та високий індекс маси тіла, існує значна різниця в рівнях CRP і TNF α . CRP значно вищий у хворих ХОЗЛ з низьким індексом маси

тіла, і, таким чином, разом з TNF α , обидва показника можуть розглядатися як показники недоїдання серед хворих на цю недугу [38].

При дослідженні зв'язку між рівнем у сироватці крові CRP, альфа1-антитрипсіну, матриксної металопротеїнази-9 (MMP-9), кількості нейтрофілів та інших біомаркерів запалення і зниженням функції легень у хворих ХОЗЛ було встановлено, що кількість нейтрофілів, рівні CRP та MMP-9 були значно вищими при швидкому зниженні легеневої функції. Решта біомаркерів не корелювала з щорічною зміною відсотку ОФВ₁. Таким чином підвищені рівні CRP та MMP-9 є гарними кандидатами на роль провісників швидкого зниження ОФВ₁ у хворих ХОЗЛ [33].

Результати метааналізу чотирнадцяти досліджень присвячених вивченню маркерів системного запального процесу, опубліковані Gan W. Q. (2004), підтвердили наявність системного запалення у пацієнтів зі стабільним хронічним обструктивним захворюванням легень. Серед досліджуваних показників були CRP, фібриноген, TNF α та лейкоцити крові [12]. Рівень сироваткового CRP був вищим у пацієнтів з ХОЗЛ, ніж серед практично здорових людей. Подальше прогресування захворювання, яке оцінювали за зниженням ОФВ₁, супроводжувалось збільшенням концентрації CRP [11].

Згідно з даними масштабного популяційного дослідження, представленого J. P. de Torres (2006), показник CRP у сироватці крові пацієнтів зі стабільною ХОЗЛ вищий (4,1 мг/л), ніж серед практично здорових людей (1,8 мг/л) [17]. Автори припускають, що подібні зміни відображають системні прояви запального процесу у дихальних шляхах, як під час загострення, так і в фазі ремісії. В цьому ж дослідженні підвищення рівня CRP спостерігалось у пацієнтів з низьким значенням об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁). Важливо, що серед пацієнтів з ХОЗЛ, які палили, рівень CRP був вищим ніж серед тих, хто не палив.

Підвищення рівня CRP на думку S. Kony [et al.] (2004) безпосередньо пов'язано з ураженням дихальної системи і, особливо, з гіперреактивністю бронхів [10]. Виявлений досить виражений взаємозв'язок між запаленням органів дихальної системи та системними запальними проявами. Порівняння показників сироваткових маркерів запалення у практично здорових осіб та пацієнтів з ХОЗЛ, у яких середні значення ОФВ₁ складали 34% від норми, виявило більш високий рівень CRP і лейкоцитів крові серед хворих з ХОЗЛ, ніж у здорових. На фоні адекватного лікування вони нормалізувалися [36].

Перспективними видаються можливості прогнозування перебігу ХОЗЛ за співвідношенням біомаркера запалення – CRP і індикатора репаративних процесів, яким є фібронектин [31]. Враховуючи, що баланс запальних та відновлювальних процесів є важливим показником стану легеневого гомеостазу у пацієнтів з ХОЗЛ, у клінічній практиці можна широко використовувати нескладний в обчисленні коефіцієнт співвідношення фібронектину до CRP [13]. Підтверджено взаємозв'язок індексу фібронектин/ CRP та смертністю. Незважаючи на численні роботи на

сьогоднішній день остаточно не з'ясовано, яким чином репаративні та запальні зміни у легеневій тканині відображаються біомаркерами циркулюючої крові і як ці молекули впливають на ризик захворюваності і смертності [34].

Цікаві результати були отримані в результаті співставлення рівня CRP у пацієнтів з загостренням ХОЗЛ і позагоспітальною пневмонією. При ретроспективному аналізі у пацієнтів з гнійним бронхітом концентрація сироваткового CRP була нижчою, ніж серед хворих на пневмонію, CRP знаходився у межах 18 ± 3 мг/л і 217 ± 16 мг/л відповідно [20]. Дослідження сироваткового CRP у пацієнтів з загостренням ХОЗЛ, виявило підвищення його рівня у пацієнтів з гнійним харкотиння, на відміну від пацієнтів зі слизовим характером харкотиння [2]. У всіх пацієнтів з доведеною інфекційною етіологією загострення ХОЗЛ показники CRP перевищували 10 мг/л.

Підсумовуючи вищезазначене можна зробити висновок, що доповнення стандартних методів обстеження пацієнта з бронхолегеневою патологією, визначенням рівня С-реактивного протеїну дозволяє виділити групу пацієнтів з несприятливим прогнозом і своєчасно скорегувати лікування для досягнення стійкої ремісії. Робота по дослідженню ролі специфічних молекул у розвитку та прогресуванні хронічних запальних захворювань продовжується. Позитивні результати численних наукових досліджень сприяють зростанню інтересу до CRP, як біомаркера запального процесу при бронхолегеневій патології. На відміну від нещодавно відкритих і ще недостатньо впроваджених у практичну медицину методів визначення цитокінів та хемокінів, CRP вже протягом декількох десятиліть визначають у більшості лабораторій нашої країни. При цьому новітні наукові дослідження дозволяють по новому поглянути на CRP. Саме тому медичним спеціалістам, які працюють у різних галузях медицини, варто враховувати показники С-реактивного протеїну при проведенні диференціальної діагностики, прогнозуванні перебігу хронічної патології та призначенні комплексного лікування, в тому числі, протизапальної терапії. Визначення CRP є інформативним, простим і недорогим у виконанні лабораторним тестом. Стандартні клінічні та лабораторно – інструментальні методи обстеження пацієнтів, що страждають на ХОЗЛ, доповнені визначенням CRP, дозволять точніше прогнозувати перебіг патології та адекватно корегувати лікування з метою покращення якості та продовження тривалості життя цієї численної групи пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеев, С. Н. Какую информацию дает С-реактивный белок у больных ХОБЛ? [Текст] / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Пульмонология и аллергология. – 2007. – № 3. – С. 11–14.
2. Авдеев, С. Н. С-реактивный белок – новый или старый маркер бронхолегочных инфекций [Текст] / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – №4. – С. 26–32.
3. Авдеев, С. Н. Роль С-реактивного белка в диагностике бактериальной инфекции и пневмонии у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких [Текст] / С. Н. Авдеев [и др.] // Пульмонология. – 2010. – №2. – С. 49–55.
4. Балябина, М. Д. Методы определения С-реактивного белка [Электронный ресурс] / М. Д. Балябина, В. В. Слепышева, А. В. Козлов // Режим доступа : http://www.terramedica.spd.ru/Id3_2007/balabina2.htm
5. Вельков, В. В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике [Текст] / В. В. Вельков // Лабораторная диагностика. – 2010. – №2 (52). – С. 39–76.
6. Перцева, Т. О. Роль системних маркерів запалення у формуванні імунологічної відповіді на інфекцію/колонізацію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна // Укр. пульмонол. журн. – 2007. – № 1. – С. 22–26.
7. Фещенко, Ю. И. Актуальные вопросы хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 1. – С. 6.
8. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть II. ХОБЛ и некардиальные поражения [Текст] / А. Г. Чучалин // РМЖ. – 2008. – Том 16, № 5. – С. 246–250
9. Шевченко, О. П. Высокочувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в кардиологии [Электронный ресурс] / О. П. Шевченко // Режим доступа : <http://www.ramid.ru/articies/article.php?id=35>.
10. Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein (CRP): a population based study [Text] / S. Kony [et al.] // Thorax. – 2004. –Vol. 59. – P. 892–896.
11. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD [Text] / G. C. Donaldson [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 1995–2004.
12. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis [Text] / W. Q. Gan [et al.] // Thorax. – 2004. –Vol. 59, № 7. – P. 574–580.

13. Circulating fibronectine to C-reactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD [Text] / S. F. Man [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32. – P. 1451–1457.
14. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms [Text] / P. G. Barnes, S. D. [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2003. – № 22. – P. 672–688.
15. Copeptin, C-Reactive Protein, and Procalcitonin as Prognostic Biomarkers in Active Exacerbation of COPD [Text] / D. Stolz [et al.] // *Chest.* – 2007. – Vol. 131. – P. 1058–1067.
16. C-reactive protein levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease: role of infection [Text] / A. Bircan [et al.] // *Med Princ Pract.* – 2008. – Vol. 17, № 3. – P. 202–208.
17. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients [Text] / J. P. de Torres [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 902–907.
18. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD [Text] / J. P. de Torres [et al.] // *Chest.* – 2008. – Vol. 133, № 6. – P. 1336–1343.
19. Pinto-Plata, V. M. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers [Text] / V. M. Pinto-Plata [et al.] // *Thorax.* – 2006. – Vol. 1, № 1. – P. 23–28
20. C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia / Smith R. P. [et al.] // *Chest.* 1995 Nov;108(5):1288–1291.
21. C-reactive protein and other predictors of poor outcome in patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / Ruiz-González A, Lacasta D, Ibarz M, Martínez-Alonso M, Falguera M, Porcel JM. // *Respirology.* 2008 Nov;13(7):1028–33.
22. C-Reactive Protein as a predictor of prognosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / M. Dahl [et al.] // *Amer. J. of Respiratory and critical care medicine.* – 2007 – Vol. 175. – P. 250–255.
23. C-reactive protein levels, haplotypes, and the risk of incident chronic obstructive pulmonary disease [Text] / Y. M. van Durme [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2009. – Vol. 179, № 5. – P. 375–382.
24. Dahl, M. C-reactive protein is a strong predictor of prognosis in COPD [Text] / M. Dahl // *Respiratory Medicine.* – 2007. – Vol. 3, № 4. – P. 122.
25. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, Updated 2008 [Электронный ресурс] // GOLD website <http://www.goldcopd.com/>
26. Halpin, David M.G. Defining Disease Modification in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / David M.G Halpin, Donald P. Tashkin // *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* – 2009. – № 6. – P. 211–225.

27. High-sensitive C-reactive protein is associated with reduced lung function in young adults [Text] / F. Rasmussen [at al.] // *Eur. Respir. J.* – 2009. – V. 33. – P. 382–388.
28. IL6 and CRP haplotypes are associated with COPD risk and systemic inflammation: a case-control study [Text] / D. G. Yanbaeva [at al.] // *BMC Med Genet.* – 2009. – Vol. 9, № 10. – P. 23.
29. Increased serum inflammatory markers in the absence of clinical and skeletal muscle inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / K. Piehl-Aulin [at al.] // *Respiration.* – 2009. – Vol. 78, № 2. – P. 191–196.
30. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation [Text] / Perera, W. R. [et al.] // *Eur Respir J.* – 2007. – № 3. – P. 527–534.
31. Kwon, A. H. Effect of plasma fibronectin on the incisional wound healing in rats [Text] / A. H. Kwon, Z. Qiu, Y. Hiraon // *Surgery.* – 2007. – Vol. 141. – P. 254–261.
32. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers [Text] / M. Cazzola [et al.] // *Eur Respir J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 416–469.
33. Serum biomarkers as predictors of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / Y. Higashimoto [at al.] // *Respir Med.* – 2009. – Vol. 2103, № 8. – P. 1231–1238.
34. Standardization of immunoassays for measurement of high-sensitivity C-reactive protein. Phase I: evaluation of secondary reference materials [Text] / M. M. Kimberly [et al.] // *Clin Chem.* – 2003. – Vol. 49. – P. 611–616.
35. Stockley, R. A. Biomarkers in COPD: time for a deep breath [Text] / R. A. Stockley // *Thorax.* – 2007. – V. 62. – P. 657–660.
36. Systemic anti-inflammatory mediators in COPD: increase in soluble interleukin 1 receptor II during treatment of exacerbations [Text] / M. A. Dentener [et al.] // *Thorax.* – 2001. – Vol. 56, № 9. – P. 721–726.
37. Targeting Creactive protein for the treatment of cardiovascular disease [Text] / M. B. Pepys [et al.] // *Nature.* – 2006. – Vol. 440. – P. 1217–1221.
38. Karadag, F. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease [Text] / F. Karadag, S. Kirdar , A. B. Karulc // *European Journal of Internal Medicine.* – 2008. – Vol. 19. – P. 104–108.
39. Urboniene, D. C-reactive protein levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma [Text] / D. Urboniene, R. Sakalauskas, B. Sitkauskiene // *Medicina (Kaunas).* – 2008. – Vol. 44, № 11. – P. 833–840.
40. Wouters, E. F. M. The systemic face of airway diseases: the role of C-reactive protein [Text] / E. F. M. Wouters // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27, № 5. – P. 877–878.