

ЗНАЧЕНИЕ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

С.М. Носков, О.А. Василевская, Т.С. Носкова, Н.А. Арзимова

Кафедра госпитальной терапии ГОУ ВПО ЯГМУ Минздравсоцразвития России, Ярославль

Контакты: Ольга Альбертовна Василевская v-olga76@yandex.ru

Считается, что концентрация С-реактивного белка (СРБ) значительно повышается при острых формах системной красной волчанки (СКВ), а умеренное возрастание уровня СРБ у больных со стабильным течением отражает вялотекущее хроническое воспаление в сосудистой стенке и развитие субклинического атеросклероза. В статье приводятся данные, показывающие, что повышение концентрации СРБ у больных СКВ статистически не связано с активностью заболевания и сердечно-сосудистым риском, а также с уровнем интерлейкина-6. У больных с волчаночным нефритом концентрация СРБ снижена по сравнению с данным показателем у пациентов без почечной патологии и находится в математической зависимости с протеинурией и гипоальбуминемией.

Ключевые слова: С-реактивный белок, системная красная волчанка

THE SIGNIFICANCE OF C-REACTIVE PROTEIN IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

S.M. Noskov, O.A. Vasilevskaja, T.S. Noskova, N.A. Arzimanova

Chair of hospital therapy of the Yaroslavl state medical academy, Ministry of Health and Social Development of Russia

It is believed that the concentration of C-reactive protein (CRP) significantly increases in acute forms of systemic lupus erythematosus (SLE). A moderate increase of CRP levels in patients with stable disease progression reflects the low-grade chronic inflammation in the vascular wall and the development of subclinical atherosclerosis. The article presents data showing that increased CRP levels in SLE patients is not statistically related with disease activity and cardiovascular risk as well as the level of interleukin-6. Patients with lupus nephritis have lower CRP concentration compared to patients without renal disease and CRP concentration depends on proteinuria and hypoalbuminemia.

Key words: C-reactive protein, systemic lupus erythematosus

Введение

Традиционно считается, что концентрация С-реактивного белка (СРБ) значительно повышается при острых формах системной красной волчанки (СКВ), а незначительное возрастание уровня СРБ у больных со стабильным течением отражает вялотекущее хроническое воспаление в сосудистой стенке и развитие субклинического атеросклероза [1]. Даже незначительное увеличение концентрации СРБ считают независимым проспективным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [2]. Однако анализ данных литературы не позволяет считать эти воззрения бесспорными.

Биологические эффекты СРБ

Показано, что провоспалительные и проатерогенные эффекты СРБ на эндотелиальных клетках включают снижение уровней оксида азота и простациклина, увеличение экспрессии эндотелина-1, молекул клеточной адгезии, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, интерлейкина-8 (ИЛ-8) и ингибитора активации профибринолизина-1. В макрофагах и мо-

ноцитах СРБ увеличивает высвобождение радикалов кислорода и провоспалительных цитокинов, стимулирует хемотаксис и адгезию моноцитов. СРБ потенцирует окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Молекулярные механизмы действия СРБ на гладкомышечные клетки разнообразны [3]. Предполагалось, что у больных СКВ СРБ проявляет черты провоспалительного медиатора, а также выступает активатором тромбоза и атеротромбоза [4].

Концентрация СРБ в ответ на воспаление быстро возрастает. СРБ играет важную роль в клиренсе организма от бактерий, погибших и поврежденных клеток. СРБ связывается с фосфатидилхолином мембран микроорганизмов и соответственно принимает непосредственное участие в защите хозяина. Таким образом, измерение СРБ представляется полезным в экспресс-диагностике инфекций, так как прогрессивное увеличение его концентрации может быть установлено уже в первые 48 ч заболевания. Кроме того, последующее снижение сывороточной концентрации СРБ по мере разрешения воспаления может оказаться полезным для мониторинга эффективности

ности антибактериальной терапии. При хронических заболеваниях наиболее полезную информацию обеспечивает оценка сочетания СРБ и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [5].

Однако основное значение СРБ, вероятно, может определяться связыванием его с фосфатидилхолином поврежденных клеточных мембран самого макроорганизма. СРБ увеличивает клиренс апоптотических клеток (роль опсонинового содействия ликвидации фрагментов апоптотических клеток), связывается с ядерными антигенами и маскирует аутоантигены от иммунной системы, за счет чего предотвращается иммунизация против аутоантигенов [6]. Нарушение клиренса клеток, находящихся в состоянии апоптоза, также немаловажно в патогенезе СКВ, что теоретически предполагает вероятное и важное участие дисрегуляции СРБ в этом процессе. Тем не менее и к самому СРБ при СКВ формируются аутоантитела, что может иметь собственные патогенетические последствия. В экспериментах, проведенных на гибридных мышцах с СКВ линий NZB × NZW и MRL/LPR, однократное введение СРБ до появления протеинурии задерживало развитие болезни, а в более поздние сроки — устраняло протеинурию. Следовательно, на этих моделях экспериментальной СКВ было продемонстрировано противовоспалительное действие СРБ [7].

СРБ и активность СКВ

В настоящее время измерение уровня сывороточного СРБ широко применяется в ревматологии в качестве чувствительного воспалительного маркера [8]. Подчеркивается, что ген, кодирующий СРБ, локализуется на хромосоме 1q23.2, находящейся в регионе, ответственном за восприимчивость к заболеваемости СКВ. Таким образом, генетический полиморфизм гена, кодирующего СРБ, может быть ассоциирован с риском развития СКВ [9].

Диагностическая ценность определения содержания СРБ при СКВ в качестве маркера воспаления остается спорной. В одном из недавних исследований, включившем 60 больных СКВ, повышение концентрации СРБ имело прямые корреляционные связи с активностью заболевания, индексами клинической активности (SLAM, SLEDAI, ECLAM), повышенными показателями фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), титром антител к нативной ДНК и наличием у больного тромбоцитопении, лейкопении, трофических язв, ливедо, тромбозов, суставного синдрома и лимфоаденопатии [10]. В другом отечественном исследовании отмечены положительная корреляция между концентрацией СРБ и активностью болезни по шкале ECLAM, величиной СОЭ, уровнем антител к кардиолипину, гематологическими нарушениями (анемия, лейкопения и/или тромбоцитопения) и отрицательная — с содержанием общего холестерина и холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Кроме того, обнаружена умеренная корреляция между

концентрацией СРБ и максимальным значением комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий [11].

Однако ряд исследователей считают, что принципиальной особенностью СКВ является то, что сывороточные уровни СРБ часто остаются низкими, несмотря на высокую активность заболевания и повышенные концентрации других белков острой фазы и ИЛ-6, являющегося основным индуктором синтеза СРБ [6]. Так, у 92 больных СКВ, несмотря на повышенную концентрацию СРБ, корреляций между СРБ и активностью заболевания по индексу SLEDAI не выявлено. Кроме того, уровень СРБ не коррелировал ни с одним из лабораторных показателей, за исключением фрагментов комплемента C3 ($r = -0,2$, $p = 0,003$) и C4 ($r = -0,1$, $p = 0,02$). Авторы сделали вывод, что СРБ не может выступать маркером активности СКВ [12].

В другом исследовании, проведенном при участии 115 больных СКВ, наиболее высокий уровень СРБ был отмечен у пациентов с наличием артритов (10 против 2,8 мг/л) по сравнению с содержанием СРБ у лиц без суставного синдрома. Также зарегистрировано меньшее увеличение уровня СРБ среди пациентов с активным нефритом, что, возможно, имеет самостоятельное патогенетическое значение [13].

Данные о связи концентрации СРБ с наличием артрита у больных СКВ были представлены и ранее. В частности, содержание СРБ у больных с артритами составляло 14,5 (6,6–19,4) мг/л против 0,8 (0,45–7,37) мг/л у пациентов без суставного поражения [14].

Больные СКВ с метаболическим синдромом также характеризовались повышенным уровнем в крови СРБ вместе с мочевой кислотой и липидными гидроперекисями. Индекс активности SLEDAI положительно коррелировал с индексом массы тела (ИМТ) и окружностью талии. Эти результаты позволили авторам сделать заключение о значимости метаболического синдрома и соответственно метаболических расстройств в индукции маркеров воспаления при СКВ [15].

Одной из причин несоответствия активности СКВ и концентрации СРБ может являться то, что базальный уровень СРБ и величина его возрастания при острой фазе воспаления генетически детерминированы, что накладывает отпечаток на диагностическую интерпретацию результатов исследования, а возможно, и на клиническую картину заболевания [16]. Это также может зависеть от повышения при обострении СКВ и большинстве вирусных инфекций уровня интерферона α, являющегося ингибитором секреции и действия СРБ. Именно с этим фактом связывают низкие уровни сывороточного СРБ у больных СКВ, несмотря на существенное повышение концентрации ИЛ-6 и обширный характер системного воспаления [17]. Следует отметить, что сильная корреляция ($p < 0,001$) между уровнями СРБ и ИЛ-6 наблюдалась

именно у здоровых пациентов, тогда как у больных СКВ эта зависимость полностью исчезает [18].

СРБ как маркер хронического сосудистого воспаления

По сравнению с общей популяцией у женщин, страдающих СКВ, в 5–8 раз чаще обнаруживаются признаки ишемической болезни сердца (ИБС), особенно в молодом возрасте. Считается, что раннее развитие атеросклероза при СКВ обусловлено традиционными кардиоваскулярными факторами риска и специфическими факторами, ассоциирующимися с самой болезнью и ее терапией.

Недавно было установлено, что концентрация СРБ повышена у больных СКВ с низкой активностью заболевания (SLEDAI < 4) до 1,82 (0,02–0,98) против 0,68 (0,02–0,35) у здоровых лиц ($p = 0,04$). Концентрация СРБ определялась нарушениями артериальной эндотелийзависимой вазодилатации, что позволило допустить, что больные СКВ без традиционных основных сердечно-сосудистых факторов риска могут иметь повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и будущих сердечных событий [2].

Тем не менее невозможно объяснить увеличение частоты возникновения сердечно-сосудистых заболеваний при СКВ только лишь влиянием традиционных факторов риска развития ИБС. Для определения возможного влияния аутоиммунных и воспалительных маркеров на кальцификацию коронарных артерий и нарушение перфузии миокарда было инициировано специальное исследование. Больным СКВ ($n = 60$) в стабильном клиническом состоянии без наличия ИБС в анамнезе проводили мультidetекторную компьютерную томографию (КТ) для оценки кальцификации коронарных сосудов и однофотонную эмиссионную КТ с Tc-99m. Стойкие дефекты перфузии были выявлены у 22 (36,7%) пациентов, в то время как кальцификация коронарных артерий обнаружена у 15 (25%) больных. Связи между результатами КТ-исследования и традиционными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ожирение, артериальная гипертензия, курение, гиперлипидемия, сахарный диабет), а также с уровнем СРБ и компонентами комплемента С3с и С4 не выявлено. Однако определялась зависимость результатов функционального исследования от увеличения уровней антител к кардиолипину и анти- $\beta 2$ -гликопротеину I. Авторы сделали заключение, что традиционные факторы риска развития ИБС, а также маркеры сосудистого воспаления, в том числе СРБ, не находятся в какой-либо ассоциации с дефектами перфузии миокарда или с кальцификацией коронарных артерий. Вероятнее всего, «атеросклеротические» изменения коронарного сосудистого русла являются результатом воздействия антифосфолипидных антител и связаны с микротромбозами коронарных артерий [19, 20]. Эти же исследователи доказали, что у больных СКВ в пе-

риод стабильного течения болезни утолщение перикарда и клапанов сердца может быть связано с концентрацией СРБ, тогда как бессимптомная легочная гипертензия и ишемия миокарда причинно ассоциируются с наличием антифосфолипидных антител [20].

Интересные результаты были получены в ходе двухлетнего наблюдения за 187 больными СКВ, участвовавшими в плацебоконтролируемом исследовании, посвященном применению аторвастатина. При проведении анализа с поправкой на возраст, пол и этническую принадлежность прогрессия кальцификации коронарных сосудов оказалась положительно связана с уровнем общего сывороточного холестерина ($p = 0,04$) и курением ($p = 0,003$). Прогрессия толщины КИМ сонных артерий была математически ассоциирована с систолическим артериальным давлением — АД ($p = 0,003$), СРБ ($p = 0,013$) и лейкоцитозом ($p = 0,029$). Эти данные не подтверждают наличия связи между показателями активности СКВ (SLEDAI, антидвухцепочечная ДНК, антифосфолипидные антитела, характер лечения) и прогрессированием субклинического атеросклероза. Утолщение КИМ сонных артерий определяли преимущественно возраст и гипертензия. Возраст, курение и холестерин ассоциировались с прогрессированием кальцификации коронарных артерий [21].

У 76 больных СКВ связи между концентрацией СРБ и аномалиями значений липидного профиля (холестерин, триглицериды, холестерин ЛПНП и ЛПВП) сыворотки крови не зарегистрировано ($p = 0,30$; 0,74; 0,43 и 0,15 соответственно). Различия между сывороточными уровнями каждого липидного компонента в группах с положительными и отрицательными значениями СРБ также не были значимыми ($p = 0,68$; 0,90; 0,96 и 0,59 соответственно). Авторы предположили, что развитие дислипидемии при СКВ обусловлено не воспалением, а другими факторами [22].

Таким образом, большинство последних исследований не поддерживают гипотезу связи содержания СРБ и повышенного кардиоваскулярного риска у больных СКВ.

Спорным остается и диагностическая ценность определения СРБ в качестве маркера сосудистого субклинического воспаления у больных ИБС. В генетических исследованиях, включивших 82 725 участников 15 популяционных исследований, обнаружены локусы, связи СРБ с метаболическим синдромом, высоким ИМТ и хроническим воспалением. Генетических вариантов ассоциации СРБ и ИБС не выявлено [23].

В исследовании, в которое вошли 160 309 пациентов без инфарктов миокарда и инсультов в анамнезе, подвергается сомнению причинная роль СРБ в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Так, при повышении уровня СРБ в 3 раза, если учитываются только пол и возраст пациента, отношение рисков для ИБС составляет 1,63. При учете других традиционных

факторов риска этот показатель снижается до 1,37, а при дальнейшей корректировке по уровню фибриногена — до 1,23. Авторы заключили, что, несмотря на то что хроническое воспаление ассоциируется с сосудистыми заболеваниями, значимость СРБ представляется достаточно скромной, во всяком случае, по сравнению с ролью классических факторов риска и концентрации фибриногена [24].

СРБ и поражение почек у больных СКВ

Продолжает изучаться роль СРБ при хронических заболеваниях почек у больных СКВ. Так, у пациентов с СКВ с нормальной почечной функцией отношение концентраций эндотелин-1 / креатинин в моче коррелировало с уровнем СРБ в сыворотке крови и было выше, чем у больных ревматоидным артритом со схожими концентрациями СРБ. У пациентов с хронической болезнью почек волчаночной этиологии экскреция с мочой эндотелина-1 возрастала при снижении функции почек. На основании этих результатов в качестве теста для оценки активности воспаления в почках у больных СКВ с нормальной почечной функцией было предложено определение концентрации эндотелина-1 в моче [25].

Достаточно интересные результаты в последнее время были получены при определении аутоантител к СРБ (анти-СРБ) у больных СКВ. В отличие от СРБ содержание анти-СРБ возрастало параллельно активности заболевания и было более выраженным у пациентов с почечным вовлечением. Установлена статистически значимая корреляция между содержанием анти-СРБ и гистопатологическими изменениями при волчаночном нефрите. Пациенты с наличием анти-СРБ характеризовались недостаточным ответом на базисную терапию. Авторы выдвинули гипотезу о патогенетической роли анти-СРБ при волчаночном нефрите [26].

В параллельном исследовании математическая связь между уровнем анти-СРБ и полуколичественной оценкой почечных гистологических признаков при волчаночном нефрите выглядела следующим образом: интерстициальное воспаление ($r = 0,328$), трубчатые атрофии ($r = 0,276$), интерстициальный фиброз ($r = 0,211$), индекс хронизации ($r = 0,243$) [27].

Маркер атеросклероза — толщина КИМ была существенно выше у больных СКВ с хронической болезнью почек: $0,064 \pm 0,012$ см против $0,056 \pm 0,012$ см у пациентов без нее ($p = 0,04$). Таким образом, хроническая болезнь почек у больных СКВ является фактором риска развития атеросклероза независимо от традиционных факторов риска [28, 29].

Анализ находящихся в нашей базе клинических данных результатов исследования содержания СРБ у 38 больных СКВ с поражением почек показал, что уровень СРБ не зависел от пола, возраста, стажа и активности заболевания, а также от характера проводимого лечения. Положительные корреляции наблюда-

лись только между концентрацией СРБ и частотой выявления суставного синдрома ($r = 0,36$, $p = 0,07$) и плевритов ($r = 0,42$, $p = 0,03$). Среди стандартных лабораторных показателей была выявлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией СРБ и содержанием общего белка ($r = 0,67$, $p = 0,005$) и альбумина ($r = 0,59$, $p = 0,018$) в плазме крови и обратная — с величиной протеинурии ($r = -0,39$, $p = 0,04$) и клубочковой фильтрации ($r = 0,39$, $p = 0,04$). У больных с нормальными значениями СРБ ($< 5,8$ г/л) протеинурия составила 1,0 (0,66–3,45), а у пациентов с повышенными значениями — 0,35 (0,12–1,2) г/л. У больных СКВ не существовало достоверной зависимости между уровнем СРБ и иммунологическими показателями ФНО- α , трансформирующего фактора роста- $\beta 1$, антиядерной ДНК за исключением антител к кардиолипину IgG ($r = 0,41$, $p = 2,16$).

Предложена интересная трактовка снижения титров анти-СРБ у пациентов с острым коронарным синдромом по сравнению с больными со стабильной стенокардией. Предположено, что разрыв бляшки и наличие воспаленных тканей могут приводить к опсонизации мономерного СРБ, что сопровождается увеличенным потреблением анти-СРБ. Гипотетически анти-СРБ, связывая на поверхности СРБ, может тем самым снизить местное воспаление в бляшках [30, 31]. Возможно, что такой же процесс протекает в почках и у больных с волчаночным нефритом, что приводит к снижению концентрации СРБ именно у этой группы пациентов.

Может ли усиление почечной экскреции СРБ у больных СКВ с хронической болезнью почек быть клинически значимым? У пациентов с ревматоидным артритом с амилоидозом почек при суточной протеинурии < 8 г сывороточный уровень СРБ не снижался. Протеинурия, превышающая эти значения, могла привести к увеличению экскреции СРБ в моче и, следовательно, к снижению концентрации СРБ в сыворотке [31]. У больных СКВ СРБ был обнаружен в суточных образцах мочи у пациентов с поражением почек, часто одновременно с повышением его сывороточных уровней [18].

Заключение

На основании представленных данных могут быть сделаны следующие выводы.

1. СРБ у больных СКВ может выполнять противовоспалительную функцию, препятствуя образованию аутоантител к фрагментам апоптотических клеток. Базальный уровень СРБ и пределы его повышения определяются генетическим полиморфизмом.

2. У пациентов с СКВ уровень СРБ был повышен даже при низкой активности заболевания (SLEDAI < 4), но не ассоциировался с активностью заболевания. Повышение концентрации СРБ наиболее характерно для варианта СКВ, который проявляется преимущественно суставным синдромом, а также отражает утолщение клапанов сердца и перикарда. Возможными причинами

дисрегуляции уровня СРБ могут быть полиморфизм генов и увеличенные концентрации интерферона α .

3. Увеличение концентрации СРБ у больных СКВ не связано с повышением сердечно-сосудистого риска и клиническими проявлениями атеросклеротического поражения коронарных сосудов, а также с уровнем ИЛ-6 и дислипидемическими нарушениями.

4. У пациентов с волчаночным нефритом сывороточный уровень СРБ снижен по сравнению с таковым у больных без почечной патологии. Он корреляционно связан с протеинурией и гипоальбуминемией. Этот факт можно объяснить наличием повышенной экскреции

СРБ с мочой или связыванием СРБ и анти-СРБ тканями поврежденных почек.

В целом важная роль СРБ в качестве ключевого фактора, участвующего в реализации острого и хронического сосудистого воспаления при СКВ, несомненна. Отсутствие (или наличие) математической зависимости между концентрацией СРБ и многочисленными, часто не учитываемыми клиническими параметрами малоинформативно, поскольку свидетельствует лишь о несовершенстве применяемых исследователями методологических подходов к анализу получаемых результатов и недостаточности наших представлений о патогенезе СКВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
2. Karadag O., Calguneri M., Atalar E., et al. Novel cardiovascular risk factors and cardiac event predictors in female inactive systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol* 2007; 26(5):695–9.
3. Jialal K., Devaraj S., Venugopal S.K. C-reactive protein: Risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004;44:6–11.
4. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии. *Научно-практическая ревматология* 2004;(4):4–9.
5. Breda L., Nozzi M., De Sanctis S., Chiarelli F. Laboratory tests in the diagnosis and follow-up of pediatric rheumatic diseases: an update. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40(1):53–72.
6. Sjöwall C., Wèterö J. Pathogenic implications for autoantibodies against C-reactive protein and other acute phase proteins. *Clin Chim Acta* 2007; 378(1–2):13–23.
7. Marnell L., Mold C., Du Clos T.W. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol* 2005;117(2):104–11.
8. Rhodes B., Fümrohr B.G., Vyse T.J. C-reactive protein in rheumatology: biology and genetics. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7(5):282–9.
9. Shih P.B., Manzi S., Shaw P., et al. Genetic variation in C-reactive protein (CRP) gene may be associated with risk of systemic lupus erythematosus and CRP concentrations. *J Rheumatol* 2008;35(11):2171–8.
10. Юнонин И.Е., Бутусова С.В., Шилкина Н.П. Маркеры активации эндотелия при системной красной волчанке. *Цитокины и воспаление* 2011;(1):26–9.
11. Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Алекберова З.С. и др. Значение факторов риска и С-реактивного белка в развитии атеросклероза у женщин с системной красной волчанкой. *Клиническая медицина* 2006; 84(10):49–54.
12. Rezaieyazdi Z., Sahebari M., Hatef M.R., et al. Is there any correlation between high sensitive CRP and disease activity in systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2011; 20(14):1494–500.
13. Amezcua-Guerra L.M., Springall R., Arrieta-Alvarado A.A., et al. C-reactive protein and complement components but not other acute-phase reactants discriminate between clinical subsets and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Clin Lab* 2011; 57(7–8):607–13.
14. Amezcua-Guerra L.M., Márquez-Velasco R., Bojalil R. Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus is associated with high serum C-reactive protein and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Inflamm Res* 2008; 57(12):555–7.
15. Lozovoy M.A., Simão A.N., Hohmann M.S., et al. Inflammatory biomarkers and oxidative stress measurements in patients with systemic lupus erythematosus with or without metabolic syndrome. *Lupus* 2011; 20(13):1356–64.
16. Kim H.A., Chun H.Y., Kim S.H., et al. C-reactive protein gene polymorphisms in disease susceptibility and clinical manifestations of Korean systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36(10):2238–43.
17. Enocsson H., Sjöwall C., Skogh T., et al. Interferon-alpha mediates suppression of C-reactive protein: explanation for muted C-reactive protein response in lupus flares? *Arthritis Rheum* 2009;60(12):3755–60.
18. Williams R.C., Harmon M.E., Burlingame R., Du Clos T.W. Studies of serum C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol* 2005;32(3):454–61.
19. Plazak W., Pasowicz M., Kostkiewicz M., et al. Influence of chronic inflammation and autoimmunity on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients. *Inflamm Res* 2011; 60(10):973–80.
20. Plazak W., Gryga K., Milewski M., et al. Association of heart structure and function abnormalities with laboratory findings in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011; 20(9):936–44.
21. Kiani A.N., Post W.S., Magder L.S., Petri M. Predictors of progression in atherosclerosis over 2 years in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(11):2071–9.
22. Albar Z., Wijaya L.K. Is there a relationship between serum C-reactive protein level and dyslipidaemia in systemic lupus erythematosus? *Acta Med Indones* 2006;38(1):23–8.
23. Bis J.C., Eiriksdottir G., Lu C., et al. Meta-analysis of genome-wide association studies in >80 000 subjects identifies multiple loci for C-reactive protein levels. *Circulation* 2011;123(7):731–8.
24. Kaptoge S., Di Angelantonio E., Lowe G., et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9709):132–40.
25. Dhaun N., Lilitkamtakul P., Macintyre I.M., et al. Urinary endothelin-1 in chronic kidney disease and as a marker of disease activity in lupus nephritis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296(6):1477–83.
26. Sjöwall C., Zickert A., Skogh T., et al. Serum levels of autoantibodies against C-reactive protein correlate with renal disease activity and response to therapy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11(6):188.
27. Tan Y., Yu F., Yang H., et al. Autoantibodies against monomeric C-reactive protein in sera from patients with lupus nephritis are associated with disease activity and renal tubulointerstitial lesions. *Hum Immunol* 2008;69(12):840–4.
28. Киселева А.Г., Орлова Г.М., Бердникова И.А., Фереферова Н.М. Хроническая болезнь почек как фактор риска атеросклероза у больных системной красной волчанкой. *Сибирский медицинский журнал* 2009;(1):92–4.
29. He C.S., Shi W., Ye Z.M., et al. Cardiovascular risk profile in systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study of 879 patients (in Chinese). *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2011;31(11):1910–3.
30. Wèterö J., Nilsson L., Jonasson L., Sjöwall C. Reduced serum levels of autoantibodies against monomeric C-reactive protein (CRP) in patients with acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta* 2009;400(1–2):128–31.
31. Laiho K., Tiitinen S., Teppo A.M., et al. Serum C-reactive protein is rarely lost into urine in patients with secondary amyloidosis and proteinuria. *Clin Rheumatol* 1998;17(3):234–5.