

LESZCZ, Monika, WIĘCKOWSKA-DEROŃ, Marta, NITKA, Karolina, BIAŁEK, Justyna, ĆWIK-BŁOTNICKA, Dominika and BORCZYK, Joanna. CRP – a valuable source of information or just a laboratory test? *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;45(1):366-377. e-ISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.45.01.026>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45359>
<https://zenodo.org/record/8280352>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 26.07.2023. Revised:21.08.2023. Accepted: 24.08.2023. Published: 29.08.2023.

CRP – a valuable source of information or just a laboratory test?

Monika Leszcz¹, Marta Więckowska-Deroń², Karolina Nitka³, Justyna Białek⁴, Dominika Ćwik-Błotnicka⁵, Joanna Borczyk⁶

Monika Leszcz: <https://orcid.org/0000-0002-2041-5890> monika1leszcz@gmail.com

Marta Więckowska-Deroń: <https://orcid.org/0000-0002-7811-8370>
m.wieckowska9513@gmail.com

Karolina Bieńko: <https://orcid.org/0000-0001-7070-9224> bienkokarolina96@gmail.com

Justyna Białek: <https://orcid.org/0000-0002-8447-3395> justynabialek111@gmail.com

Dominika Ćwik-Błotnicka: <https://orcid.org/0009-0003-2556-2800>
cwikblotnicka@gmail.com

Joanna Borczyk: <https://orcid.org/0009-0003-5757-6668> asiaborczyk1@gmail.com

¹ Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Radzynie Podlaskim

² Samodzielny Publiczny szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie

³ Specjalistyczny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie

⁴ Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie

⁵ Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie

⁶ Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie

ABSTRACT

Background and Purpose: Laboratory tests are an inseparable element in modern medicine. They provide us with valuable clues for making a diagnosis or monitoring treatment. One of the most frequently ordered biochemical tests is the determination of the level of CRP in the blood. The aim of the study is to present the clinical usefulness of this study and to present knowledge about C-reactive protein.

Current state of knowledge: It is produced mainly by the liver, but the latest reports confirm local synthesis, among others, in arterial endothelial cells. The most common reason for the increase in the level of CRP is the appearance of infection, during which time its concentration may increase by up to 1000 times. Elderly patients have a weaker immune system response than younger patients, therefore the rise in CRP may be less pronounced. Other reasons are autoimmune diseases, cancer, or acute or chronic inflammation. As a result of cell damage, pro-inflammatory cytokines are secreted, which stimulate the production of CRP. Most scientific sources consider CRP ≥ 10 mg/L to be significant. Values of 3-10mg/L are considered a slight increase in CRP levels. Such CRP values were found in about 1/3 of the American population.

Conclusions: The CRP level should not be interpreted as an isolated medical parameter, but in conjunction with other tests and the patient's current state of health. Based on the amount of CRP in the blood and changes in its concentration over time, we can check the response to treatment and predict the course of some diseases.

Key words : autoimmune diseases, infections, cancers, CRP protein, inflammations

Wprowadzenie

CRP, to skrótowe określenie białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein). Nazwa pochodzi od reakcji tego białka z C-otoczkowym polisacharydem pneumokoków w surowicy chorych z ostrym stanem zapalnym. Białko C-reaktywne jest białkiem ostrej fazy, może występować w formie pentametu(pCRP), który dysocjując może stać się monomerem(mCRP) oraz wykazywać inne właściwości. Monomer powoduje działanie prozapalne w stosunku do krwinek białych, śródbłonkowych, progenitorowych oraz płytek krwi, zaś pentamer

dodatkowo może działać przeciwzapalnie.[1,9,16] Produkcja następuje głównie przez hepatocyty, ale najnowsze doniesienia potwierdzają lokalną syntezę przez komórki śródbłonka tętnic, mięśni gładkich, makrofagi, limfocyty czy adipocyty. [1,8,15,18] Gwałtowne uszkodzenie tkanek może powodować wzrost ilości białka C-reaktywnego do setek mikrogramów/mililitr ($\mu\text{g/ml}$) w ciągu kilku godzin. Czas połowicznego rozpadu tego białka to ok. 19 godzin, a usuwanie go z organizmu odbywa się przez wątrobę.[14,15]

Cel pracy

Przegląd aktualnego piśmiennictwa na temat badania poziomu CRP we krwi, jego użyteczności klinicznej oraz przybliżenie wiedzy na temat tego białka.

Wartości referencyjne poziomu CRP

Aby prawidłowo interpretować wyniki badań potrzebna jest znajomość przedziałów referencyjnych, gdyż nie każde odchylenie od normy może być istotne. Zaletą badania poziomu CRP jest mała inwazyjność, łatwa dostępność oraz prostota wykonania.[7] Wartości referencyjne różnią się pomiędzy laboratoriami, podawane są też często w odmiennych jednostkach tj.: w mg/dl lub mg/L . W większości źródeł naukowych za istotne przyjmuje się wynik $\text{CRP} \geq 10 \text{ mg/L}$. [4] W jeszcze innych laboratoriach za punkty odcięcia uważa się poziomy $\text{CRP} \geq 10 \mu\text{g/ml}$, które określane są testami wysokiej czułości (hs-CRP).[7] U zdrowych osób stwierdzana się niski poziom CRP, którego zakres waha się od 0,3 do 1,7 mg/l . [1,9] Za niewielkie podniesienie poziomu CRP uważa się wartości 3-10 mg/L . Takie wartości CRP stwierdzano u około 1/3 populacji amerykańskiej. Powiązano je z łagodnym uszkodzeniem tkanek, którym może wynikać m.in. ze stosowanej diety. Poziomy mniejsze niż 3 mg/L zwykle uznawane są za normę.[5,6]

Stany związane z podniesionym poziomem CRP

Najczęstszą przyczyną wzrostu poziomu CRP jest pojawienie się zakażenia. Innymi powodami mogą być choroby autoimmunologiczne, nowotwory, czy też ostre lub przewlekłe stany zapalne. Podniesiony poziom CRP nie wynika tylko i wyłącznie z konkretnych chorób. Bodźcem do produkcji białka C-reaktywnego mogą być szkodliwe czynniki środowiskowe np. dieta czy używki, które mogą uszkadzać komórki i stymulować produkcję CRP.[5,6] Landry A. i współautorzy(2017) badali przyczyny znacznie podwyższonego poziomu CRP(>100 mg/L). U większości pacjentów (55,1%) źródłem podwyższonego CRP była

infekcja, na drugim miejscu choroby reumatologiczne(7,5%). Kolejnymi przyczynami stanowiącymi znacznie mniejszy odsetek wyników były różne choroby m.in. nowotwory złośliwe, niedrożność jelit, niedokrwienie kończyn, zakrzepica żył głębokich, oraz reakcje polekowe. W niektórych przypadkach nie udało się zidentyfikować czynnika sprawczego(17,6%).[3]

1. CRP a infekcje i szczepienia

W wyniku zakażenia różne komórki organizmu uwalniają cytokiny zapalne, które indukują produkcję CRP w wątrobie. Największy wpływ wywiera IL-6, IL-1 oraz TNF- α . Etiologia bakteryjna najczęściej związana jest z IL-1 β /IL-6.[22] Im więcej cytokin tym jest większa produkcja CRP. Przykładem choroby w której może dojść do „burzy cytokinowej”, czyli zwiększenia produkcji CRP jest COVID-19. Poziom tego białka pośrednio odzwierciedla stopień nasilenia reakcji zapalnej. Pacjenci, u których stwierdzano wyższe wartości CRP mieli gorsze rokowanie niż Ci z niższymi wynikami. Rola CRP polega na wiązaniu się z patogenem, aktywacji układu dopełniacza i pomocy w opsonizacji. W przypadku uszkodzenia komórki może wpływać na proliferację i indukować apoptozę. Kolejną funkcją jest nasilenie fagocytozy przez łączenie się ze specyficznym receptorem CRP na fagocytach.[14,20, 21] W czasie ostrej infekcji występuje nagły wzrost stężenia CRP we krwi.[1] Jego stężenie może ulec zwiększeniu nawet o 1000 razy. U osób w podeszłym wieku odpowiedź układu immunologicznego jest słabsza niż u młodszych pacjentów, dlatego wzrost wartości CRP może być mniej nasilony. [20] Im większy poziom CRP tym szansa na stwierdzenie infekcji większa. Przy poziomie CRP >350mg/l zakażenie stwierdzano u 88,9% pacjentów.[3] Przy pomocy poziomu CRP możemy podejrzewać etiologię choroby. Wynik poniżej 10 mg/l z dużym prawdopodobieństwem pozwala wykluczyć podłoże bakteryjne. Wyższe wyniki przemawiają za pochodzeniem bakteryjnym, grzybiczym lub pasożytniczym. W przypadku bakterii Gram-dodatnich wyniki są zwykle mniejsze i wynoszą około 48 mg/L, zaś w Gram-ujemnych około 70-80 mg/L.[23] Średni czas od pojawienia się zakażenia do rozpoczęcia produkcji tego białka wynosi około 6-8 godzin z maksymalnymi stężeniami pomiędzy 36 a 50 godziną. Kilkukrotne pomiary poziomu CRP służą do monitorowania i oceny skuteczności leczenia. Porównując wyniki otrzymane w kolejnych dniach możemy otrzymać współczynnik CRP. W przypadku pacjentów leczonych na OIOM najbardziej miarodajne pomiary uzyskano porównując pierwszą i czwartą dobę, jednak wstępne wyniki

możemy uzyskać już na drugi dzień. Zmniejszenie poziomu CRP świadczyło o skuteczności leczenia oraz zwiększeniu szans na przeżycie pacjentów.[14,15] Przechorowanie infekcji stanowi „naturalną drogę” do nabycia odporności. Innym sposobem jest stymulowanie układu immunologicznego poprzez szczepienia. Na skutek wprowadzenia do organizmu fragmentu patogenu zaczyna się szereg procesów immunologicznych. Leukocyty rozpoznają obcy materiał i zaczynają produkcję cytokin zapalnych. Powoduje to wzrost produkcji CRP w hepatocytach. Podniesienie poziomu zwykle jest krótkotrwałe oraz o mniejszym nasileniu niż w przypadku przechorowania tej choroby. Trwa od 1 do 3 dni. U seniorów podobnie jak w przypadku infekcji produkcja CRP w odpowiedzi na szczepienie jest mniejsza niż u ludzi młodszych. Wynika to ze starzenia się układu immunologicznego oraz słabszej odpowiedzi na czynniki zewnętrzne.[17,24]

2 . CRP w nowotworach

Proces nowotworzenia związany jest z przewlekłym stanem zapalnym. W miejscu zmienionym zapalnie komórki nowotworowe oraz napływające leukocyty tworzą mikrośrodowiska guza. W tym obszarze na skutek różnych interakcji produkowane są cytokiny m.in. IL-6, które następnie trafiają do krwioobiegu i w efekcie pobudzają syntezę CRP w wątrobie. Białko C-reaktywne może łączyć się przy pomocy IL-6 z fosfolipidami na komórkach nowotworowych, co powoduje aktywację klasycznej drogi układu dopełniacza i lize komórek.[10,25] Nie istnieją określone wartości progowe, które wskazywałyby na konkretny typ nowotworu. Największe maksymalne wartości CRP stwierdzano w nowotworach żołądka, trzustki i wynosiły około 200 µg/ml, zaś w raku płuc około 150 µg/ml. Niskie wartości CRP nie pozwalają na wykluczenie nowotworu. Wartości wyższe niż 50–100 µg/ml są zwykle skorelowane z zaawansowaniem choroby, agresywnością nowotworu czy przerzutami. Utrzymujące się wartości CRP we krwi w trakcie leczenia mogą świadczyć o oporności na stosowaną terapię. Niektóre powszechnie stosowane leki są pomocne w obniżeniu poziomu CRP w nowotworach. Należą do nich niesteroidowe leki przeciwzapalne(NLPZ) oraz statyny. NLZP mogą powodować spadek produkcji prostaglandyn i zahamowanie cyklu komórkowego, a przez to hamować angiogenezę i wzrost guza. Badania z udziałem statyn wykazały, że mogą zmniejszać proliferację, angiogenezę i powstawanie przerzutów.[7,25]

3. CRP w chorobach autoimmunologicznych

Utrzymujący się podwyższony poziom CRP może sugerować nam obecność choroby autoimmunologicznej. Główną przyczyną podniesionego poziomu CRP w chorobach

autoimmunologicznych jest indukcja wątrobowej produkcji CRP przez IL-6. Badanie poziomu CRP może służyć monitorowaniu większości chorób reumatologicznych. Przykładem jest reumatoidalne zapalenie stawów w którym CRP jest elementem skali DAS 28 oceniającej aktywność choroby. Wyjątek stanowią choroby związane z interferonem typu I czyli toczeń rumieniowaty układowy, miopatie zapalne czy pierwotny zespół Sjögrena w których CRP może być niskie mimo nasilenia stanu zapalnego. Możliwą przyczyną jest zwiększony poziom IFN- α we krwi, który hamuje syntezę CRP w hepatocytach. Ponadto w toczeniu rumieniowatym układowym wytwarzane są często przeciwciała anti-CRP, które ułatwiają usuwanie CRP z organizmu.[26] Wzrost CRP w chorobach autoimmunologicznych może wynikać zarówno z zaostrzenia się choroby podstawowej, jak również rozwijającej się infekcji, dlatego tak ciężko różnicować oba stany jedynie na podstawie wartości CRP. Jednak według badań klinicznych w toczeniu rumieniowatym układowym, poziomy hs-CRP powyżej 6mg/dl mogą w dużym stopniu wskazywać na infekcje.[13]

4. CRP w chorobach przewlekłych

Choroby przewlekłe związane są z podniesionym poziomem CRP z powodu utrzymującego się niewielkiego stanu zapalnego. W przypadku schorzeń sercowo-naczyniowych oznaczanie hs-CRP może pozwolić określić nasilenie choroby, skuteczność leczenia czy dalsze rokowanie pacjentów. Poziom hsCRP >3mg/L wiąże się z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym u predysponowanych pacjentów.[4] Osoby z takim wynikiem mają trzykrotnie wyższe ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego, niż ci u których ten poziom jest poniżej 1mg/L.[27] Podniesiony poziom hs-CRP może być połączony ze zwiększonym ryzykiem cukrzycy typu drugiego oraz powikłań ze strony innych narządów. W otyłości skojarzony jest z ciężkimi powikłaniami metabolicznymi.[1,2,5] Według najnowszych doniesień naukowych CRP może mieć udział w patogenezie miażdżycy, ponieważ monomeryczna forma tego białka może wywierać działanie prozakrzepowowe oraz arterogenne.[18] W miejscu przewlekłego stanu zapalnego białko C-reaktywne narusza glikokaliks śródbłonna naczyniowego, co prowadzi do upośledzenia funkcji ściany naczynia i zwiększenia ryzyka rozwoju blaszek miażdżycowych.[27] DuBrock HM i współautorzy(2018) oznaczali hsCRP w niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Wzrost CRP występował u ok. 60% pacjentów z medianą 3,69 mg/l. Podwyższony poziom skorelowany był z młodszym wiekiem, podwyższonym BMI, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, migotaniem przedsionków czy dysfunkcją prawej komory.[2] Wysoki poziom CRP w wielu schorzeniach może wpływać na negatywną prognozę oraz złe rokowanie pacjentów.

Przykładem może być zwyrodnienie płamki żółtej związane z wiekiem, w której może dojść do powstania postaci wysiękowej. U osób ze stwierdzonym udarem mózgu i wysokim poziomem CRP występuje większe ryzyko niepełnosprawności po przebyciu choroby niż u pacjentów, którzy przebyli udar mózgu ale z mniejszymi wartościami CRP.[8] Pacjenci ze stabilną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oraz poziomem CRP w surowicy >3 mg/l mają gorsze przewidywanie przebiegu choroby niż badani u których CRP jest mniejsze.[12] Na podstawie poziomów CRP można przewidywać progresję choroby śródmiąższowej płuc w przyszłości. Im wyższy początkowy poziom CRP tym krótsze przeżycie oraz spadek natężonej pojemności życiowej u pacjentów.[11]

Stany związane ze zmniejszoną produkcją CRP

Głównymi stanami związanymi ze zmniejszoną produkcją CRP są choroby wątroby, autoimmunologiczne oraz stosowanie niektórych leków. Choroby autoimmunologiczne omówione są w rozdziale powyżej. W przypadku niewydolności wątroby narząd ma zmniejszone zdolności do syntezy białek, dlatego u pacjenta z marskością wątroby i współistniejącym ostrym stanem zapalnym poziom CRP może być dużo niższy niż u osoby mającej zdrową wątrobę.[14] Niektóre leki biologiczne np. anty-TNF, inhibitory IL-6 mogą zmniejszać produkcję CRP, poprzez hamowanie wątrobowej syntezy tego białka. Przykładami inhibitorów IL-6 są sarilumab i tocilizumab, które używane są np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Na zahamowanie IL-6 mają wpływ też duże dawki kortykosteroidów i inhibitory kinazy janusowej.[26] W przypadkach ciężkiej immunosupresji możliwy jest podwyższony poziom CRP, jednak wiąże się to ze zwiększoną śmiertelnością wśród pacjentów.[1,3] Innymi lekami obniżającymi poziom CRP są powszechnie stosowane statyny. Mechanizm działania tych leków polega na hamowaniu ekspresji IL-6 oraz TNF- α w monocytach i transkrypcji genu dla CRP. Niesteroidowe leki przeciwzapalne(NLPZ) oraz kortykosteroidy również zmniejszają CRP, jednak nie zaleca się stosowania ich tylko w celu obniżenia CRP.[27]

Wnioski

Najczęstszą przyczyną podwyższonych wartości CRP są infekcje. Innymi powodami, które należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej są choroby autoimmunologiczne,

nowotwory lub ostre i przewlekłe stany zapalne. Poziom CRP nie powinien być interpretowany jako izolowany parametr medyczny, lecz łącznie z innymi badaniami oraz z aktualnym stanem zdrowia pacjenta. Na podstawie ilości CRP we krwi oraz zmian jego stężenia w czasie możemy sprawdzić odpowiedź na stosowane leczenie, a także prognozować przebieg niektórych chorób. Należy zachować ostrożność w interpretacji poziomu CRP u osób z niewydolnością wątroby, leczonych immunosupresyjnie oraz w podeszłym wieku ze względu na zmniejszoną ilość syntezy CRP w odpowiedzi na różne czynniki.

Autorskie Wkłady

Konceptualizacja - ML; pisanie — oryginalne przygotowanie projektu- ML, MWD, KN, JB, DCB, JB; pisanie — recenzja i redagowanie ML, MWD, KN, JB, DCB, JB; administracja projektami, ML, MWD, KN . Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się na opublikowaną wersję manuskryptu.

ML-Monika Leszcz, MWD- Marta Więckowska-Deroń, KN-Karolina Nitka, JB-Justyna Białek, DCB-Dominika Ćwik-Błotnicka, JB-Joanna Borczyk

Finansowanie

Badania te nie otrzymały żadnego zewnętrznego finansowania.

Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej

Nie dotyczy.

Oświadczenie o świadomej zgodzie

Nie dotyczy.

Oświadczenie o dostępności danych

Nie dotyczy.

Konflikt interesów

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

- [1] Bansal T, Pandey A, D D, Asthana AK. C-Reactive Protein (CRP) and its Association with Periodontal Disease: A Brief Review. *J Clin Diagn Res.* 2014 Jul;8(7):ZE21-4. doi: 10.7860/JCDR/2014/8355.4646. Epub 2014 Jul 20. PMID: 25177663; PMCID: PMC4149169.
- [2] DuBrock HM, AbouEzzedine OF, Redfield MM (2018) High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction. *PLOS ONE* 13(8): e0201836. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201836>
- [3] Landry A, Docherty P, Ouellette S, Cartier LJ. Causes and outcomes of markedly elevated C-reactive protein levels. *Can Fam Physician.* 2017 Jun;63(6):e316-e323. PMID: 28615410; PMCID: PMC5471098.
- [4] Irving Kushner, Maria J. Antonelli. [What Should We Regard as an “Elevated” C-Reactive Protein Level?](https://doi.org/10.7326/L15-5126). *Ann Intern Med.*2015;163:326. [Epub 18 August 2015]. doi:[10.7326/L15-5126](https://doi.org/10.7326/L15-5126)
- [5] Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *Am J Med.* 2006 Feb;119(2):166.e17-28. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.06.057. PMID: 16443421.
- [6] Wium-Andersen MK, Ørsted DD, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Elevated C-Reactive Protein Levels, Psychological Distress, and Depression in 73 131 Individuals. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(2):176–184. doi:10.1001/2013.jamapsychiatry.102
- [7] Hart PC, Rajab IM, Alebraheem M, Potempa LA. C-Reactive Protein and Cancer-Diagnostic and Therapeutic Insights. *Front Immunol.* 2020 Nov 19;11:595835. doi: 10.3389/fimmu.2020.595835. PMID: 33324413; PMCID: PMC7727277.
- [8] Luan YY, Yao YM. The Clinical Significance and Potential Role of C-Reactive Protein in Chronic Inflammatory and Neurodegenerative Diseases. *Front Immunol.* 2018 Jun 7;9:1302. doi: 10.3389/fimmu.2018.01302. PMID: 29951057; PMCID: PMC6008573.
- [9] Soeters, P.B., Wolfe, R.R. and Shenkin, A. (2019), Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 43: 181-193. <https://doi.org/10.1002/jpen.1451>

- [10] Zhu, M., Ma, Z., Zhang, X. *et al.* C-reactive protein and cancer risk: a pan-cancer study of prospective cohort and Mendelian randomization analysis. *BMC Med* 20, 301 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02506-x>
- [11] Liu, X., Mayes, M.D., Pedroza, C., Draeger, H.T., Gonzalez, E.B., Harper, B.E., Reveille, J.D. and Assassi, S. (2013), Does C-Reactive Protein Predict the Long-Term Progression of Interstitial Lung Disease and Survival in Patients With Early Systemic Sclerosis?. *Arthritis Care & Research*, 65: 1375-1380. <https://doi.org/10.1002/acr.21968>
- [12] Deng, Z., Zhao, P., Cao, C., Sun, S., Zhao, F., Lu, C., & Ma, H. (2014). C-reactive protein as a prognostic marker in chronic obstructive pulmonary disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 7, 443-446. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1441>
- [13] Fabio E. Ospina and others, Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus, *Rheumatology*, Volume 56, Issue suppl_1, April 2017, Pages i46–i54, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew340>
- [14] Christophe Lelubre, Sophie Anselin, Karim Zouaoui Boudjeltia, Patrick Biston, Michaël Piagnerelli, "Interpretation of C-Reactive Protein Concentrations in Critically Ill Patients", *BioMed Research International*, vol. 2013, Article ID 124021, 11 pages, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/124021>
- [15] Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018 Apr 13;9:754. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754. PMID: 29706967; PMCID: PMC5908901.
- [16] Wu, Yi, Potempa, Lawrence A., El Kebir, Driss and Filep, János G.. "C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function" *Biological Chemistry*, vol. 396, no. 11, 2015, pp. 1181-1197. <https://doi.org/10.1515/hsz-2015-0149>
- [17] Perez L. Acute phase protein response to viral infection and vaccination. *Arch Biochem Biophys*. 2019 Aug 15;671:196-202. doi: 10.1016/j.abb.2019.07.013. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31323216; PMCID: PMC7094616.
- [18] Nicole Stancel and others, Interplay between CRP, Atherogenic LDL, and LOX-1 and Its Potential Role in the Pathogenesis of Atherosclerosis, *Clinical Chemistry*, Volume 62, Issue 2, 1 February 2016, Pages 320-327, <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.243923>

- [19] Adukauskienė D, Čiginskienė A, Adukauskaitė A, Pentiokinienė D, Šlapikas R, Čeponienė I. Clinical relevance of high sensitivity C-reactive protein in cardiology. *Medicina (Kaunas)*. 2016;52(1):1-10. doi: 10.1016/j.medici.2015.12.001. Epub 2016 Jan 15. PMID: 26987494.
- [20] Ticinesi A, Lauretani F, Nouvenne A, Porro E, Fanelli G, Maggio M, Meschi T. C-reactive protein (CRP) measurement in geriatric patients hospitalized for acute infection. *Eur J Intern Med*. 2017 Jan;37:7-12. doi: 10.1016/j.ejim.2016.08.026. Epub 2016 Sep 1. PMID: 27594414.
- [21] Luan YY, Yin CH, Yao YM. Update Advances on C-Reactive Protein in COVID-19 and Other Viral Infections. *Front Immunol*. 2021 Aug 10;12:720363. doi: 10.3389/fimmu.2021.720363. PMID: 34447386; PMCID: PMC8382792.
- [22] Slaats J, Ten Oever J, van de Veerdonk FL, Netea MG. IL-1 β /IL-6/CRP and IL-18/ferritin: Distinct Inflammatory Programs in Infections. *PLoS Pathog*. 2016 Dec 15;12(12):e1005973. doi: 10.1371/journal.ppat.1005973. PMID: 27977798; PMCID: PMC5158075.
- [23] Tang JH, Gao DP, Zou PF. Comparison of serum PCT and CRP levels in patients infected by different pathogenic microorganisms: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Med Biol Res*. 2018;51(7):e6783. doi: 10.1590/1414-431x20176783. Epub 2018 May 28. PMID: 29846409; PMCID: PMC5995041.
- [24] Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, Didierlaurent AM, Tavares Da Silva F. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *NPJ Vaccines*. 2019 Sep 24;4:39. doi: 10.1038/s41541-019-0132-6. PMID: 31583123; PMCID: PMC6760227.
- [25] Asegaonkar SB, Asegaonkar BN, Takalkar UV, Advani S, Thorat AP. C-Reactive Protein and Breast Cancer: New Insights from Old Molecule. *Int J Breast Cancer*. 2015;2015:145647. doi: 10.1155/2015/145647. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26693355; PMCID: PMC4674617.
- [26] Enocsson H, Karlsson J, Li HY, Wu Y, Kushner I, Wetterö J, Sjöwall C. The Complex Role of C-Reactive Protein in Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Med*. 2021 Dec 13;10(24):5837. doi: 10.3390/jcm10245837. PMID: 34945133; PMCID: PMC8708507.

[27] Adukauskienė D, Čiginskienė A, Adukauskaitė A, Pentiokinienė D, Šlapikas R, Čeponienė I. Clinical relevance of high sensitivity C-reactive protein in cardiology. *Medicina (Kaunas)*. 2016;52(1):1-10. doi: 10.1016/j.medici.2015.12.001. Epub 2016 Jan 15. PMID: 26987494.