

# Białko CRP jako marker wczesnego diagnozowania powikłań po implantacji protezy aortalno-dwuudowej

PIOTR NIEDZIELA\*, JERZY MICHALAK\*, KRZYSZTOF KOSTRO, ZDZISŁAW GLIŃSKI,  
KATARZYNA WOJCICKA-LORENOWICZ

\*Katedra i Klinika Chirurgii Naczyń Akademii Medycznej, ul. Staszica 11, 20-081 Lublin

Katedra Epizootologii i Klinika Chorób Zakaźnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, ul. Głębocka 30, 20-612 Lublin

Niedziela P., Michalak J., Kostro K., Gliński Z., Wojcicka-Lorenowicz K.

## CRP protein as a marker for early diagnosis of post-implantation complications of aorto-difemoral graft

### Summary

The usefulness of determining CRP for the early diagnosis of post-implantation complications of aorto-difemoral graft in patients with a chronic occlusion limb arteriae was studied. Atherosclerosis increases the plasma level of CRP, but no correlations between plasma concentration of CRP and level of limb ischaemia have been found. In patients with normal healing of an aorto-difemoral graft, the plasma level of CRP decreased from the day 7th; at the 30th day after implantation it reached values close to physiological ones. In patients with post operation complications the high CRP level persisted relatively long and at day 30 it was 5 times higher than in the control group. It may be concluded that determining the CRP plasma level is a valuable marker for monitoring the course of post-operative healing in patients with aorto-difemoral graft, the examined CRP plasma also enables an early detection of bacterial graft infection.

**Keywords:** C-reactive protein, aorto-difemoral graft, post-implantation complications.

Jedną z głównych przyczyn wzrostu śmiertelności lub przedwczesnego upośledzenia sprawności fizycznej człowieka jest obserwowana w ostatnich latach przewlekła niedrożność naczyń krwionośnych wywołana procesem miażdżycowym. W przypadku braku pozytywnych wyników terapii zachowawczej u chorych z przewlekłą niedrożnością tętnic kończyn dolnych jedyną skuteczną metodą umożliwiającą poprawę warunków hemodynamicznych jest implantacja protezy rozwidłonej aortalno-dwuudowej (13, 15). Przebieg okresu pooperacyjnego jest ściśle związany ze sprawnością mechanizmów immunologicznych, zwłaszcza z mechanizmami nieswoistej odporności komórkowej. Wtórne niedobory immunologiczne będące wynikiem supresji układu immunologicznego wywołane czynnikami jatrogennymi np. terapią sterydową, wiekiem chorego, przewlekłym upośledzeniem perfuzji tkankowej wskutek niedokrwienia oraz współistnieniem chorób metabolicznych (cukrzyca, otyłość) przyczyniają się do rozwoju zakażeń wywołanych przez zarazki oportunistyczne (6, 12, 16). Zakażenia przyranne wydłużają okres hospitalizacji lub są bezpośrednią przyczyną zgonu pacjenta (17, 19). Ze względu na dużą wiarygodność uzyskiwanych wyników coraz częściej do praktyki laboratoryjnej wprowadza się oznaczanie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) jako

markera umożliwiającego wczesne określenie stopnia ryzyka wystąpienia powikłań u pacjentów po zabiegach chirurgicznych (1, 2, 5, 8, 10).

Celem pracy było określenie przydatności oznaczania stężenia białka CRP we wczesnym diagnozowaniu powikłań po implantacji protezy aortalno-dwuudowej u chorych z przewlekłą niedrożnością tętnic kończyn dolnych.

### Materiał i metody

Badaniem objęto 163 mężczyzn w wieku od 38 do 73 lat z objawami niedrożności aortalno-biodrowej. Według klasyfikacji Fontaina u 65 mężczyzn rozpoznano II° niedokrwienia kończyn dolnych z dystansem chromania przestankowego poniżej 200 m, natomiast u pozostałych 98 chorych występował III° niedokrwienia z wyraźnie zaznaczonym bólem spoczynkowym. Z badań wykluczono pacjentów z IV° niedokrwienia kończyn dolnych, u których ze względu na przewlekły proces zapalny oraz zmiany martwicze lub owrzodzenia utrzymywał się stale podwyższony poziom białka CRP w surowicy. U wszystkich chorych objętych badaniem pomimo stosowanego uprzednio leczenia zachowawczego objawy niedokrwienia kończyn dolnych ulegały stopniowemu nasileniu. Z powodu braku pozytywnych wyników terapii zachowawczej chorych zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego.

Pacjenci po przyjęciu do Kliniki Chirurgii Naczyń AM w Lublinie zostali poddani badaniu przedmiotowemu, oznaczono w surowicy podstawowe markery biochemiczne oraz wykonano arteriografię tętnic kończyn dolnych. Ponadto zmierzono ciśnienie na tętnicy piszczelowej tylnej i grzbietowej stopy przy pomocy przepływomierza (Sonomata 100 T.8M.5.S.8C), obliczając następnie wskaźnik kostka-ramię.

Leczenie operacyjne polegało na implantacji protezy aortalno-dwuudowej z dostępu zewnątrztrzewnowego. Chorzy byli operowani w znieczuleniu złożonym (ogólnym i zewnątrzoponowym). Po wykonaniu zabiegu pacjenci byli codziennie dokładnie badani, ze szczególnym zwróceniem uwagi na proces gojenia ran. W momencie zauważenia nieprawidłowego gojenia ran pobierano wymazy do badań bakteriologicznych. W ramach profilaktyki okołoperacyjnej stosowano jeden z następujących antybiotyków: Zinacef 2×1,5 g lub Unasyn 2×1 g. Badaniem właściwym objęto grupę 14 mężczyzn z II° i III° niedokrwienia kończyn, u których po implantacji protezy rozwidłonej wystąpiły objawy wczesnego zakażenia rany operacyjnej (grupa II). Grupę I (kontrolną) stanowiło 149 pacjentów, u których okres pooperacyjny przebiegał bez powikłań.

Stężenie białka CRP (mg/l) w surowicy chorych grupy I i II oznaczono metodą immunoelektroforezy rakietkowej wg Laurell (9). Krew do badań pobierano przed zabiegiem oraz w okresie pooperacyjnym co drugi dzień przez okres 10 dni. Po upływie 30 dni od momentu wykonania zabiegu u wszystkich pacjentów wykonano badania kontrolne, podczas których oceniano stan ran operacyjnych oraz pobrano krew do oznaczenia stężenia białka CRP.

Wyniki poddano analizie statystycznej obliczając wartości średnie oraz odchylenia standardowe. Dla cech obserwowanych w czasie wykonano analizę regresji krzywoliniowej przy pomocy równania regresji trzeciego stopnia.

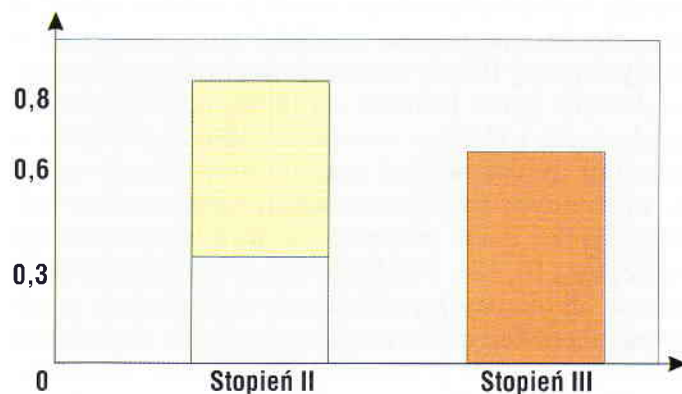
### Wyniki i omówienie

U chorych z II° niedokrwienia wskaźnik kostka-ramię wahał się w granicach 0,3-0,8, a w grupie chorych z III° niedokrwienia od 0 do 0,6 (ryc. 1). Podczas wykonywania arteriografii stwierdzono niedrożność lub znaczne zwężenie rozwidlenia aorty u 115, a tętnic biodrowych u 48 chorych. Po operacji wszczepienia protezy rozwidłonej u 14 chorych wystąpiły zakażenia pooperacyjne, które przedłużyły ich okres hospitalizacji. U 12 chorych zakażenie dotyczyło ran w pachwinach, natomiast u pozostałych 2 ran na brzuchu. Były to zakażenia powierzchowne, które nie wymagały interwencji chirurgicznej. Wzdłuż przebiegu ran obserwowano zaczerwienienie oraz obecność wysięku, a także bolesność okolicznych tkanek. W posiewach wykonanych z pobranych wymazów u 11 chorych wyizolowano czystą hodowlę *Staphylococcus epidermidis*, natomiast u pozostałych 3 mieszaną florę bakteryjną (*Streptococcus sp.* i *Proteus mirabilis*). W dalszym okresie pooperacyjnym występowało przedłużające się wgajanie protezy aortalno-dwuudowej.

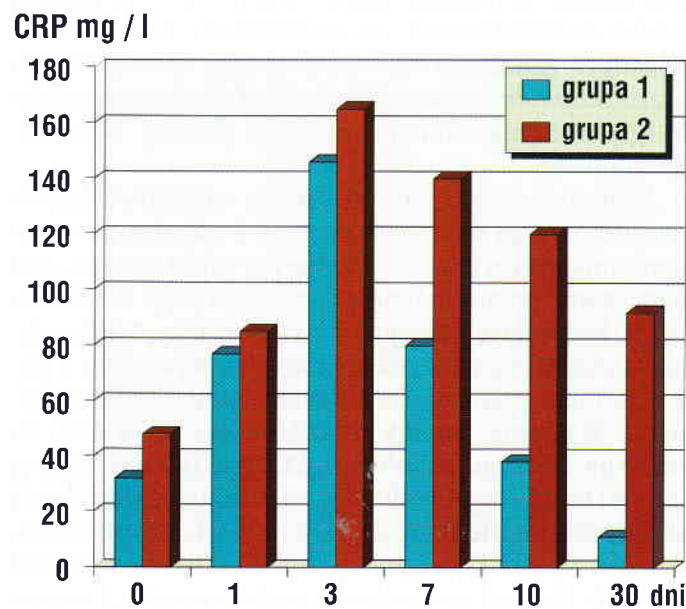
Stężenie białka CRP w poszczególnych terminach oznaczeń u chorych z powikłaniami pooperacyjnymi

oraz w grupie kontrolnej ilustruje rycina 2. Przed zabiegiem średnie stężenia białka CRP w surowicy chorych były zbliżone i wynosiły 48 mg/l w grupie drugiej i 32 mg/l w grupie pierwszej. Istotny wzrost średnich wartości stężenia białka C-reaktywnego w stosunku do wyjściowych w obu badanych grupach zanotowano już w pierwszej dobie po zabiegu. W kolejnych dwóch terminach oznaczeń następował dalszy wzrost stężenia białka CRP i najwyższe jego średnie wartości stwierdzono w trzeciej dobie. Po tym czasie u chorych bez powikłań pooperacyjnych (grupa I) następował wyraźny spadek średnich wartości CRP, które w 30 dniu po zabiegu osiągały wartości zbliżone do fizjologicznych. Z kolei u chorych z powikłaniami pooperacyjnymi (grupa II) w 7 dniu po zabiegu występował nieznaczny spadek średnich wartości CRP, które w 10 dniu oznaczeń uległy ponownemu wzrostowi. W ostatnim terminie badań stężenie białka CRP w dalszym ciągu utrzymywało się na dość wysokim poziomie i było ono około 5-krotnie wyższe od wartości w grupie kontrolnej.

Następnie przeprowadzono analizę regresji krzywoliniowej dla zmiany stężeń białka CRP. Dla grupy I



Ryc. 1. Wskaźniki przepływu kostka-ramię u chorych z II° i III° niedokrwienia kończyn dolnych

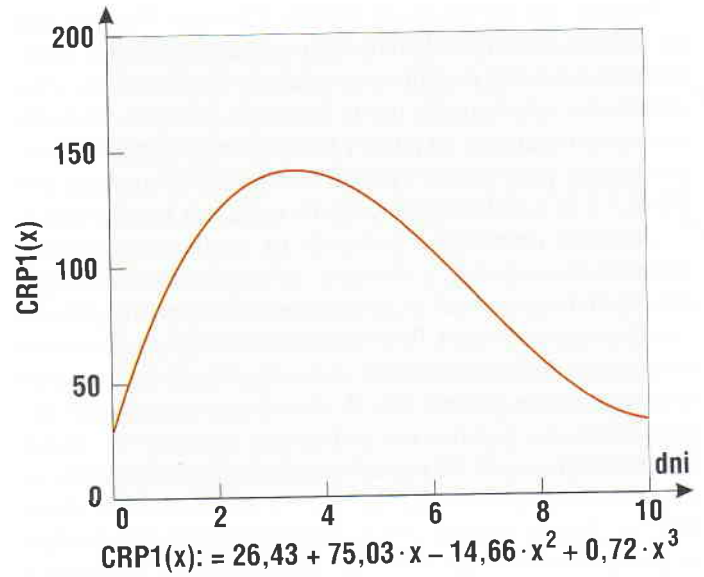


Ryc. 2. Stężenie białka CRP w poszczególnych terminach oznaczeń w badanych grupach

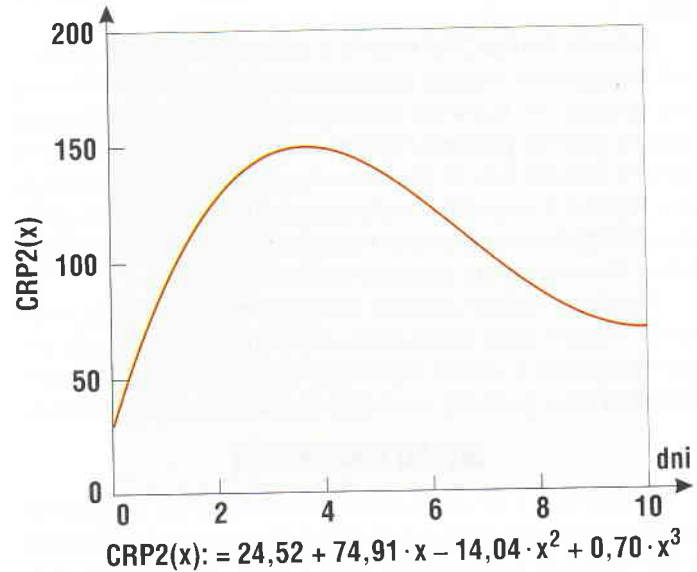
równanie regresji wyrażono wzorem  $y = 26,43 + 75,03 \cdot x - 14,66 \cdot x^2 + 0,72 \cdot x^3$ . Kwadrat współczynnika regresji wielokrotnej wynosił  $R = 0,40$ . Natomiast równanie dla grupy II miało postać  $y = 24,52 + 74,91 \cdot x - 14,44 \cdot x^2 + 0,70 \cdot x^3$ . Kwadrat współczynnika regresji wielokrotnej wynosił  $R = 0,51$ . Przebieg krzywej regresji przedstawiono na rycinach (ryc. 3 i 4).

Rutynowe wprowadzenie protez syntetycznych do rekonstrukcji odcinka aortalno-udowego i udowo-podkolanowego przyczyniło się do znacznego postępu w chirurgii naczyniowej. Zakażenia pooperacyjne w chirurgii implantacyjnej pozostają nadal aktualnym problemem pomimo ciągłego doskonalenia technik chirurgicznych, wprowadzania coraz nowocześniejszych przeszczepów i metod ich sterylizacji, a także materiałów chirurgicznych oraz profilaktycznego stosowania antybiotyków (11, 12, 17, 18). Wielu autorów wykazało ścisły związek pomiędzy lokalizacją i zakażeniem rany operacyjnej a wystąpieniem zakażenia protezy naczyniowej (16, 19). Uzyskane wyniki badań własnych potwierdzają dane piśmiennictwa, że zakażenia dotyczą ran operacyjnych zlokalizowanych najczęściej w okolicy pachwinowej. Uzyskane dodatnie wyniki badań bakteriologicznych pozwalają sądzić iż bezpośrednią przyczyną powikłań pooperacyjnych u chorych grupy II były zakażenia ran i wszczepów spowodowane przez bakterie z rodzaju *Staphylococcus epidermidis* i *Proteus mirabilis*. Odsetek zakażeń w chirurgii implantacyjnej naczyń wywołanych wyżej wymienionymi rodzajami bakterii wynosi odpowiednio 32,4% i 2,8% przypadków wczesnych zakażeń szczepów (10, 12). Zainfekowana skóra i tkanka podskórna tej okolicy po operacjach naprawczych tętnic stwarzają duże ryzyko rozprzestrzenienia się infekcji na leżący w głębi przeszczep i zespolenie naczyniowe. Ciało obce jakim jest proteza naczyniowa zaburza mechanizmy odporności lokalnej uniemożliwiając w ten sposób eliminację infekcji (14, 16, 17). Można zatem domniemywać, że stwierdzone w badaniach własnych zakażenia ran operacyjnych spowodowane przez *Staphylococcus epidermidis* i *Proteus mirabilis* były przyczyną wtórnych infekcji protezy aortalno-dwuudowej.

Jednym z wczesnych markerów umożliwiających monitorowanie natężenia procesów zapalnych w organizmie człowieka w przebiegu wielu chorób jest oznaczanie poziomu białka C-reaktywnego w surowicy. W badaniach własnych przydatność tego oznaczenia wykazano u chorych leczonych operacyjnie z powodu miażdżycowej niedrożności tętnic kończyn dolnych. Wczesne zmiany miażdżycowe prowadzą do rozwoju odczynu zapalnego, który aktywuje między innymi makrofagi uwalniające cytokiny prozapalne, a zwłaszcza interleukinę 1 (IL-1) i 6 (IL-6), odpowiedzialne za indukcję syntezy białka CRP w wątrobie (3, 4, 7). Stąd też stwierdzenie podwyższonych wartości stężenia białka CRP u chorych przed zabiegiem operacyjnym było prawdopodobnie wynikiem toczą-



Ryc. 3. Krzywa regresji stężenia białka C-reaktywnego u chorych bez powikłań pooperacyjnych (grupa I)



Ryc. 4. Krzywa regresji stężenia białka C-reaktywnego u chorych z powikłaniami pooperacyjnymi (grupa II)

cego się przewlekłego procesu zapalnego. Natomiast istotny wzrost wartości białka CRP w surowicy chorych w pierwszych trzech dobach po zabiegu w stosunku do wartości wyjściowych był wynikiem operacyjnego przerwania ciągłości tkanek (7). Normalizacja stężenia białka CRP w surowicy chorych bez powikłań (grupa I) następowała w 30 dniu po zabiegu, co przemawia za likwidacją miejscowego procesu zapalnego i prawidłowym wstawianiu implantu protezy aortalno-dwuudowej. Z kolei stale utrzymujący się wysoki poziom białka CRP u chorych grupy II wskazuje na toczący się proces zapalny w wyniku wystąpienia infekcyjnych powikłań pooperacyjnych.

Reasumując należy stwierdzić, że oznaczanie stężenia białka CRP w surowicy chorych operowanych z powodu przewlekłej niedrożności tętnic kończyn dolnych jest przydatnym wskaźnikiem służącym do mo-

onitorowania przebiegu okresu pooperacyjnego i umożliwienia wykrywania wczesnego zakażenia bakteryjnego przeszczepu.

### Piśmiennictwo

1. Boralessa H., de-Beer F. C., Manchie A., Whitwam J. G., Pepys M. B.: C-reactive protein in patients undergoing cardiac surgery. *Anaesthesia*, 1986, 41, 11-15.
2. Caspers R. J., Pidcock N. B., Cooper E. H., van-Putten W. L., Haije W. G.: The prognostic significance of acute phase proteins in patients with inoperable squamous cell carcinoma of the bronchus. *Radiother. Oncol.* 1984, 2, 107-113.
3. Fiotti N., Giansante C., Ponte E., Delbello C., Calabrese S., Zacchi T., Dobrina A., Guarnieri G.: Atherosclerosis and inflammation. Patterns of cytokine regulation in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*, 1999, 145, 51-60.
4. Franklin H., Epstein M. D.: Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N. Engl. J. Med.* 1999, 340, 448-454.
5. Goodfield M. J.: C-reactive protein levels in venous ulceration: an indicator of infection. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1988, 18, 1048-1052.
6. Kenny R. A., Hodkinson H. M., Cox M. L., Caspi D., Pepys M. B.: Acute phase protein response to infection in elderly patients. *Age. Ageing.* 1984, 13, 89-94.
7. Kushner I.: The phenomenon of the acute phase response. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1982, 389, 39-48.
8. Lagrand W. K., Visser C. A., Hermens W. T., Niessen H. W., Verheugt F. W., Wolbing G. J., Hack C. E.: C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon. *Circulation*, 1999, 100, 96-102.

9. Mackiewicz A., Wiktorowicz K., Mackiewicz S.: Comparison of three immunoassays for C-reactive protein determination. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 1985, 33, 693-701.
10. McCartney A. C., McGovern T., Cobb S., Gemmell C. G.: The measurement of C-reactive protein and immune complexes in endocarditis caused by coagulase-negative staphylococci. *J. Infect.* 1987, 15, 213-219.
11. Muhlestein J. B.: Bacterial infection and atherosclerosis. *J. Invest. Med.* 1998, 48, 396-402.
12. Otto M., Zieliński A., Tolłoczko T.: Problem zakażeń w chirurgii naczyniowej. *Terapia*, 1997, 5, 20-22.
13. Robbs J. V., Wylie E. J.: Factors contributing to recurrent lower limb ischaemia following bypass surgery for aortoiliac disease and their management. *Ann. Surg.* 1981, 190, 346-352.
14. Semenkov V. F., Artemjeva O. V., Shishina R. N., Golubeva V. L., Serova L. D.: Influence of clinical immunosuppression on proinflammatory cytokines and acute phase proteins. *Transplantation Proc.* 1998, 30, 4195-4202.
15. Staszkiwicz W.: Współczesne kierunki rozwoju metod leczenia chorób tętnic. *Terapia*, 1998, 6, 3-5.
16. Staszkiwicz W., Kania M.: Zakażenia w chirurgii naczyniowej. *Terapia*, 1998, 6, 11-15.
17. Valtonen W.: Role of infections in atherosclerosis. *Am. Heart. J.* 1999, 138, 431-433.
18. Vanttingen E., Inberg M. V.: Complications of aortofemoral graft reconstructions. *Acta Chir. Scand.* 1981, 147, 19-25.
19. Wątroba M., Bulanda M., Heczko P. B.: Zakażenia szpitalne w chirurgii implantacyjnej. *Terapia*, 1997, 5, 16-19.

Adres autora: dr n. med. Piotr Niedziela, ul. Ulanów 7 m. 17, 20-554 Lublin



# medycyna weterynaryjna

## cenę prenumeraty w 2001 r.

	kwartalna	półroczna	roczna
instytucje	45,00 zł	90,00 zł	180,00 zł
indywidualni	39,00 zł	78,00 zł	156,00 zł
studenci	21,00 zł	42,00 zł	84,00 zł

Opłaty prenumeracyjne prosimy wysłać na konto:

„Medycyna Weterynaryjna” – Redakcja  
ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin, tel./fax (81) 53-329-12  
PKO BP II O/LUBLIN 10203150-112947-1-111