

Kinetyka stężenia białka C-reaktywnego oraz innych wskaźników biochemicznych krwi po implantacji protezy rozwidlonej

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. Głęboka 30, 20-612 Lublin

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

The kinetics of C-reactive protein concentration in patients with implanted arterial grafts

Summary

The kinetics of C-reactive protein (CRP) concentration was examined in patients with atheromatic occlusion of limb arteries following implantation of an aorto-difemoral graft. Estimating CRP is useful in monitoring the healing process of the implanted aorto-difemoral graft but has no value in evaluating the intensity of atheromatic lesions in patients with ischaemia of the limbs. It is more valuable to determine CRP rather than OB concentration in prognosing graft healing. The strict correlation between the level of CRP and intensity of inflammation confirms the greater sensitivity and specificity of CRP testing compared to a routine determination of inflammation indicators. No relationship between CRP levels, leukocyte concentration and the course of infection has been determined amongst patients in the post-operative period.

Keywords: C-reactive protein, inflammation indicators, atheromatic occlusion, aorto-difemoral graft

Leczenie operacyjne niedrożności końcowego odcinka aorty brzusznej i tętnic biodrowych ma na celu poprawę warunków hemodynamicznych poprzez udrożnienie tętnic lub implantację rozwidlonej protezy aortalno-dwuudowej (1, 23, 24). Odpowiedzią ustroju na przerwanie ciągłości tkanek lub zakażenie jest uruchomienie szeregu mechanizmów określanых mianem odpowiedzi ostrej fazy. Celem tej odpowiedzi jest ograniczenie reakcji zapalnej i usunięcie czynnika uszkodzającego, a tym samym przywrócenie zakłóconej homeostazy organizmu (2, 4, 15). Odpowiedź ostrej fazy jest reakcją ogólnoustrojową, w przebiegu której następuje między innymi wzrost stężeń niektórych białek surowicy. U ludzi pozytywnym białkiem ostrej fazy pierwszego rzutu jest białko C-reaktywne (CRP – C-reactive protein), pełniące rolę zarówno nieswoistej opsoniny jak i czynnika modulującego odpowiedź immunologiczną. W praktyce klinicznej oznaczanie CRP wykorzystuje się do monitorowania przebiegu i oceny skuteczności leczenia wielu chorób, a także do wczesnego określenia stopnia ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych (3, 5, 9, 10, 13, 17).

Celem badań było prześledzenie kinetyki stężenia białka CRP oraz innych wskaźników biochemicznych krwi u chorych po implantacji protezy rozwidlonej.

Materiał i metody

Badaniem objęto 108 losowo wybranych mężczyzn w wieku od 41 do 76 lat z objawami niedrożności aortalno-biodrowej. Pacjenci po przyjęciu do Kliniki zostali podda-

ni badaniu przedmiotowemu, oznaczono w surowicy podstawowe parametry biochemiczne oraz wykonano arteriografię tętnic kończyn dolnych. Dodatkowo zmierzono ciśnienie na tętnicy piszczelowej tylnej i grzbietowej stopy przy pomocy przepływomierza (Sonomata 100 T.8M.5.S.8C), obliczając następnie wskaźnik kostka-ramię. Według klasyfikacji Fontaina u 36 mężczyzn rozpoznano niedokrwienie kończyn dolnych II° z dystansem chromania przestankowego poniżej 200 m, u 54 chorych III° niedokrwienia z wyraźnym zaznaczonym bólem spoczynkowym, natomiast u pozostałych 18 pacjentów IV° niedokrwienia oraz zmiany martwicze lub owrzodzenia kończyn. Z powodu braku pozytywnych wyników terapii zachowawczej chorych zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego wszczęcia rozwidlonej protezy aortalno-dwuudowej. Badaniem właściwym objęto chorych z II° i III° niedokrwienia kończyn. Z badań wykluczono pacjentów z IV° niedokrwienia kończyn dolnych, u których ze względu na przewlekły proces zapalny oraz zmiany martwicze lub owrzodzenia stale utrzymywał się podwyższony poziom białka CRP w surowicy. Chorzy operowani byli w znieczuleniu złożonym (ogólnym i zewnątrzoponowym) z dostępu zewnątrztrzewnowego. W ramach profilaktyki okołoperacyjnej stosowano antybiotyki z grupy cefalosporyn przez okres 3-6 dni.

Wielkość odczynu Biernackiego (OB), wskaźnik hematokrytu, ogólną liczbę leukocytów oraz stężenie albumin i białka C-reaktywnego w surowicy oznaczono przed zabiegiem oraz w 1, 3, 7, 10 i 30 dobie po zabiegu. Ogólną liczbę leukocytów oraz wskaźnik hematokrytu określono przy użyciu aparatu typu Cell-Dyn 2000, natomiast odczyn Biernackiego wykonano mikrometodą Panczekowa. Poziom

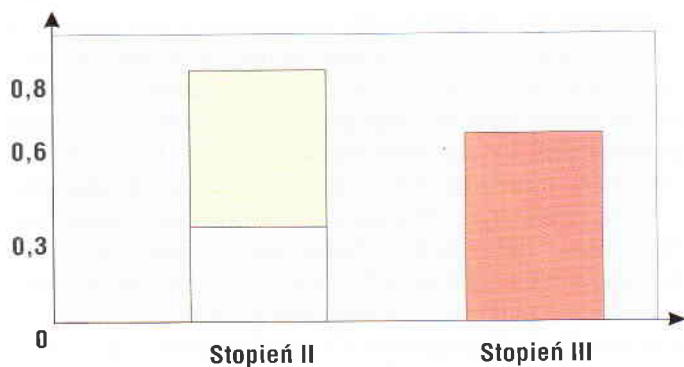
albumin w surowicy krwi oznaczono metodą Doumasy, zaś wyniki odczytywano przy długości fali 600 nm. Stężenie białka CRP (g/l) oznaczono metodą immunoelektroforezy rakietkowej wg Laurell (18).

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

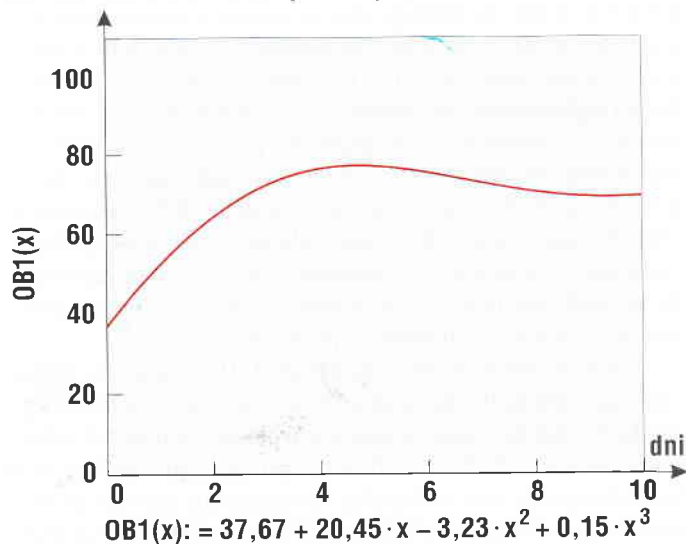
Wyniki i omówienie

U chorych z II° niedokrwienia wskaźnik kostka-ramię wynosił od 0,3 do 0,8, a w grupie chorych z III° niedokrwienia od 0 do 0,5 (ryc. 1). Podczas wykonywania arteriografii stwierdzono całkowitą niedrożność rozwidlenia aorty u 77 (71,3%), a zwężenie tętnic biodrowych u 31 (28,7%) chorych. W badanych grupach okres pooperacyjny przebiegał bez powikłań i w 10 dniu po zabiegu pacjenci zostali wypisani w stanie ogólnym dobrym.

Wyniki odczynu Biernackiego u chorych po implantacji rozwidlonej protezy aortalno-dwuudowej przedstawiono na ryc. 2. Kinetykę wartości OB opisano przy pomocy równania regresji trzeciego stopnia i wyrażono wzorem $y = 37,67 + 20,45 \cdot x - 3,23 \cdot x^2 + 0,15 \cdot x^3$. Kwadrat współczynnika regresji wielokrotnej wynosił 0,22. U chorych przed zabiegiem wartości odczynu Biernackiego kształtowały się na poziomie istotnie wyższym (40 mm/h) w porównaniu do wartości fizjo-



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



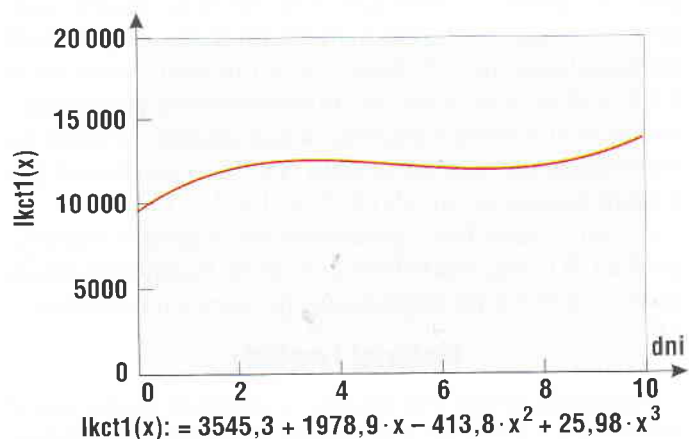
Ryc. 2. Krzywa regresji wartości OB

logicznych (4-10 mm/h). Z przebiegu krzywej wynika, że wskaźnik OB ulegał dalszemu podwyższeniu w pierwszej dobie i osiągał najwyższe wartości w 4-5 dniu po zabiegu. Po tym czasie wartości OB uległy nieznacznemu spadkowi i na istotnie wyższym od wyjściowego poziomie utrzymywały się do końca obserwacji.

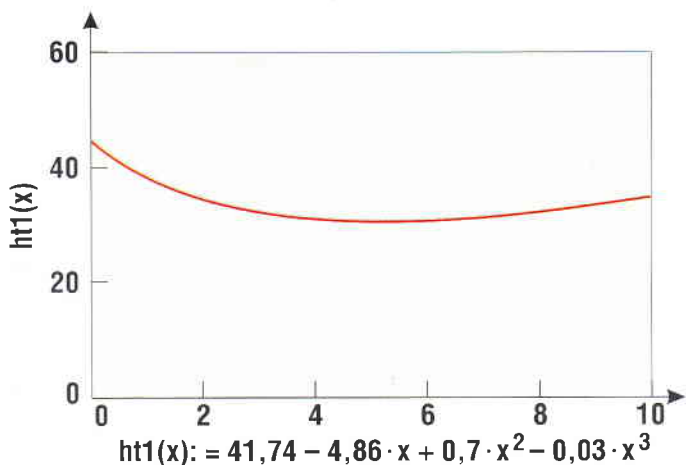
Kształtowanie się poziomu leukocytów we krwi obwodowej chorych w poszczególnych terminach oznaczeń ilustruje ryc. 3. Równanie regresji trzeciego stopnia liczby leukocytów wyrażono wzorem $y = 9545,3 + 1978,9 \cdot x - 413,8 \cdot x^2 + 25,98 \cdot x^3$. Kwadrat współczynnika regresji wielokrotnej wynosił 0,13. W okresie przedoperacyjnym poziom leukocytów osiągał wartości fizjologiczne. Jak wynika z analizy krzywej regresji wzrost liczby leukocytów w stosunku do wartości wyjściowych następował w ciągu pierwszych 4 dni po zabiegu i na zbliżonym poziomie utrzymywał się do 10 dnia obserwacji. Po tym terminie notowano stopniowy spadek ogólnej liczby leukocytów i w 30 dniu oznaczeń ponownie osiągał on wartości wyjściowe.

Wyniki wskaźnika hematokrytu przedstawiono na ryc. 4. Zmiany wielkości hematokrytu w czasie opisano równaniem regresji trzeciego stopnia $y = 41,74 - 4,68 \cdot x + 0,70 \cdot x^2 - 0,03 \cdot x^3$. Kwadrat współczynnika regresji wielokrotnej wynosił 0,32. Zaprezentowane wyniki badań własnych wskazują, że u chorych przed zabiegiem wskaźniki hematokrytu osiągały wartości fizjologiczne. W pierwszych godzinach po zabiegu wskaźniki te ulegały stopniowemu obniżeniu i między 4 a 6 dobą notowano ich najniższe wartości w toku całego okresu obserwacji. W kolejnych terminach oznaczeń wskaźniki hematokrytu utrzymywały się na podobnym poziomie i były istotnie niższe od wartości fizjologicznych.

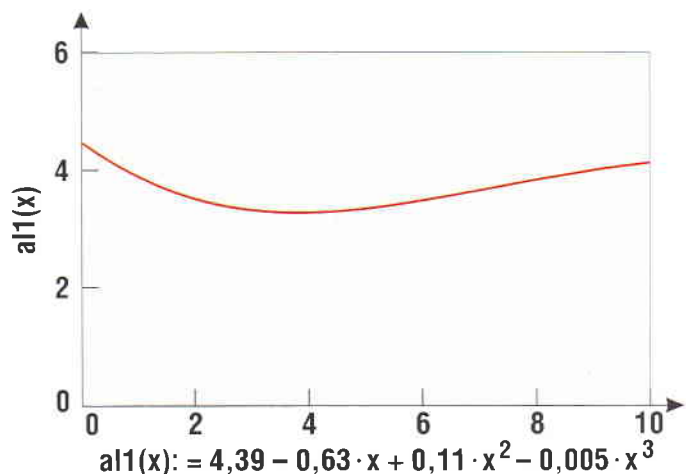
Kinetykę zmian stężenia albumin opisano przy pomocy następującego równania $y = 4,39 - 0,63 \cdot x + 0,11 \cdot x^2 - 0,005 \cdot x^3$. Kwadrat współczynnika regresji wielokrotnej wynosił 0,19. Przebieg krzywej regresji przedstawia ryc. 5. Z danych jej wynika, że u chorych po implantacji protezy naczyniowej poziom surowiczych albumin ulegał tylko nieznacznemu spadkowi i utrzymywał się w granicach norm fizjologicznych w toku całej obserwacji.



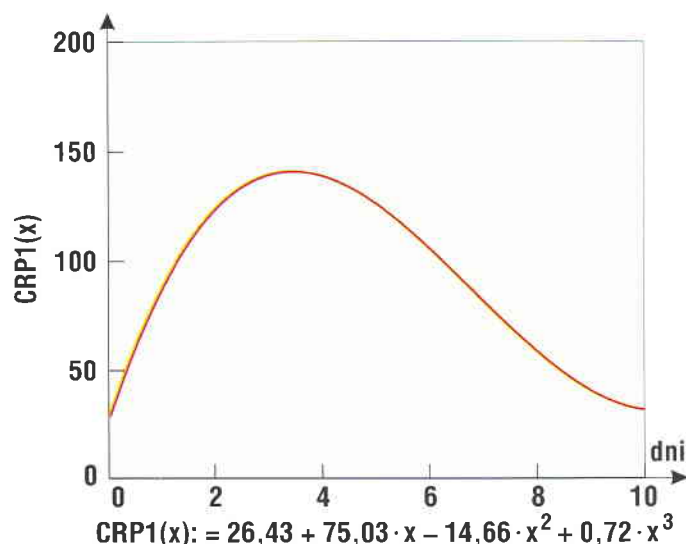
Ryc. 3. Krzywa regresji liczby leukocytów



Ryc. 4. Krzywa regresji wskaźnika hematokrytu



Ryc. 5. Krzywa regresji poziomu albumin



Ryc. 6. Krzywa regresji stężenia białka C-reaktywnego u chorych bez powikłań pooperacyjnych

Kształtowanie się poziomu białka C-reaktywnego u chorych po implantacji protezy naczyniowej ilustruje ryc. 6. Kinetykę zmian stężenia białka CRP opisano wzorem $y = 26,43 + 75,03 \cdot x - 14,66 \cdot x^2 + 0,72 \cdot x^3$. Kwadrat współczynnika regresji wielokrotnej wynosił 0,40. Istotny wzrost średnich wartości stężenia białka C-reaktywnego w stosunku do wyjściowych zano-

towano już w pierwszej dobie po zabiegu. W kolejnych dniach następował dalszy wzrost stężenia białka CRP i najwyższe jego średnie wartości stwierdzono w 3-4 dobie po zabiegu. Stężenia te były 7-krotnie wyższe od stężeń uzyskanych w badaniach przeprowadzonych przed zabiegiem operacyjnym. Po tym czasie notowano wyraźny spadek średnich wartości CRP, które w 30 dniu po zabiegu osiągały wartości fizjologiczne.

Zabiegi naczyniowe stwarzają nowe i nieznane dotychczas problemy w rozpoznawaniu oraz leczeniu powikłań pooperacyjnych (23, 24). Zdaniem wielu autorów zaburzenie prawidłowej funkcji komórek śródbłonna naczyń jest jednym z podstawowych czynników etiologicznych rozwoju wczesnych procesów miażdżycowych. Pierwotną przyczyną ich uszkodzenia jest toczący się w świetle naczyń proces zapalny (11, 20). Z klinicznego punktu widzenia oznaczanie białek ostrej fazy jest niezbędne zarówno w diagnostyce wielu chorób jak i w ocenie skuteczności zastosowanego leczenia (2, 6, 14, 16, 17, 19). W związku z tym dokonano oceny przydatności klinicznej oznaczania białka C-reaktywnego w różnicowaniu stopnia niedokrwienia kończyn dolnych z powodu miażdżycy oraz w monitorowaniu okresu pooperacyjnego u chorych po implantacji rozwidlonej protezy aortalno-dwuudowej. Przeprowadzone obliczenia umożliwiły podanie równań matematycznych opisujących stężenie białka CRP. Ponadto porównano wyniki oznaczania białka CRP z dotychczas rutynowo oznaczanymi wskaźnikami oceny natężenia procesów zapalnych w organizmie. Stwierdzone w badaniach własnych istotnie wyższe stężenia białka CRP w stosunku do ich wartości fizjologicznych w surowicy chorych przed zabiegiem operacyjnym potwierdzają pogląd, że wczesna miażdżycza prowadzi do rozwoju odczynu zapalnego (1, 4, 12). Warto jednak podkreślić, że u chorych objętych badaniem pomimo występowania różnego stopnia niedokrwienia kończyn, nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w stężeniu białka CRP. Te obserwacje jednoznacznie wskazują na brak przydatności oznaczania białka CRP w ocenie nasilenia zmian miażdżycowych. Jest ono natomiast przydatne w monitorowaniu przebiegu okresu pooperacyjnego. Istotny wzrost wartości białka CRP w surowicy chorych następował w pierwszych czterech dobach po zabiegu. Można zatem sądzić, że wzrost ten był wynikiem operacyjnego przerwania ciągłości tkanek, co potwierdzają wyniki innych autorów (1, 7, 15). Normalizacja stężenia białka CRP w surowicy chorych następowała w ciągu 30 dni po zabiegu, co świadczy o likwidacji miejscowego procesu zapalnego i prawidłowym wgażaniu protezy aortalno-dwuudowej. Uzyskane dane są zbliżone do wyników otrzymanych przez Aalato i wsp. (1). Wykazali oni, że u pacjentów z prawidłowym wgażaniem protezy stawu biodrowego stężenie białka CRP w surowicy osiąga najwyższe wartości w 2-3 dobie po zabiegu i w ciągu 3-4 tygodni powraca do poziomu fizjologicznego.

Odczyn OB jest testem stosowanym rutynowo do określenia natężenia procesów zapalnych w organizmie. W badaniach własnych dodatnia korelacja pomiędzy wskaźnikiem OB a stężeniem białka CRP istniała jedynie w pierwszych 4 dobach po zabiegu. Po tym czasie stężenie CRP stopniowo powracało do norm fizjologicznych, przy utrzymujących się w dalszym ciągu wysokich wartościach OB. Stąd też oznaczanie stężenia białka CRP ma większą przydatność niż wartości wskaźnika OB w prognozowaniu przebiegu okresu pooperacyjnego u chorych po implantacji protezy naczyniowej. Podobnie Ponka i Sarna (22) w przebiegu zapalenia płuc u ludzi wykazali, że w monitorowaniu procesu chorobowego bardziej miarodajnym wskaźnikiem prognostycznym jest białko CRP niż odczyn OB. Równoczesne oznaczanie wartości OB i białka C-reaktywnego jest przydatnym wskaźnikiem postępującej destrukcji stawów w reumatoidalnym zapaleniu (8). Przyspieszony odczyn opadania erytrocytów zależy od zwiększonego stężenia fibrynogenu lub globulin, obniżonego poziomu albumin, zmniejszonej liczby erytrocytów lub zmienionego ich kształtu i wielkości. Dlatego też uzyskane wartości odczynu OB nie zawsze są odzwierciedleniem dynamiki toczącego się procesu zapalnego w organizmie.

Często podkreśla się znaczenie równoczesnego oznaczania liczby leukocytów i białka C-reaktywnego w śledzeniu dynamiki rozwoju procesów zapalnych. Długotrwale utrzymująca się wysoka leukocytoza uznawana jest za istotny czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy i choroby wieńcowej (10, 11, 20). Uzyskane wyniki badań własnych nie potwierdzają tych obserwacji, ponieważ u chorych z przewlekłą niedrożnością naczyń poziom leukocytów przed zabiegiem kształtował się w granicach norm fizjologicznych. Ponadto nie występowały zależności pomiędzy poziomem białka CRP i liczbą leukocytów a przebiegiem procesów zapalnych u chorych po zabiegu operacyjnym. U pacjentów z prawidłowym wgajaniem protezy naczyniowej jedynie kinetyka stężenia białka CRP ściśle korelowała z natężeniem procesów zapalnych, co potwierdza jego większą czułość i swoistość w porównaniu do rutynowo oznaczanych wskaźników zapalenia. Przydatność równoczesnego oznaczania stężenia CRP i poziomu leukocytów wykazano w przebiegu zakażeń wywołanych przez paciorkowce grupy B u noworodków oraz w prognozowaniu zejścia procesu chorobowego u pacjentów po rozległych urazach głowy (4, 21).

Wnioski

1. Oznaczanie poziomu białka CRP nie jest przydatne w ocenie nasilenia zmian miażdżycowych u pacjentów z różnym stopniem niedokrwienia kończyn.

2. W oparciu o określenie poziomów białka CRP w surowicy można monitorować przebieg okresu pooperacyjnego po implantacji protezy rozwidlonej. Kinetyka stężenia białka CRP ściśle koreluje z natężeniem

procesów zapalnych, co potwierdza jego większą czułość i swoistość w porównaniu do rutynowo oznaczanych wskaźników zapalenia.

Piśmiennictwo

1. Aalato K., Osterman K., Peltola H., Rasanen J.: Changes in erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein after total hip arthroplasty. *Clin. Orthop.* 1984, 184, 118-120.
2. Beger H. G.: Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Surg. Clin. North. Am.* 1989, 69, 529-549.
3. Boralessa H., de-Beer F. C., Manchie A., Whitwam J. G., Pepsy M. B.: C-reactive protein in patients undergoing cardiac surgery. *Anaesthesia*, 1986, 41, 11-15.
4. Bourguignat A., Albert A., Ferard G., Tulasne P. A., Kempf I., Metais P.: Prognostic value of combined data on enzymes and inflammation markers in plasma in cases of severe head injury. *Clin. Chem.* 1983, 29, 1904-1907.
5. Calvin J., Neale G., Fotherby K. J., Price C. P.: The relative merits of acute phase proteins in the recognition of inflammatory conditions. *Ann. Clin. Biochem.* 1988, 25, 60-66.
6. 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.
7. Colley C. M., Fleck A., Goode A. W., Muller B. R., Myers M. A.: Early time course of the acute phase protein responses in man. *J. Clin. Pathol.* 1983, 36, 203-207.
8. Dawes P. T., Fowler P. D., Clarke S., Fisher J., Lawton A., Shadforth M. F.: Rheumatoid arthritis: treatment with controls the C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate reduces radiological progression. *Br. J. Rheumatol.* 1986, 25, 44-49.
9. Deodhar S. D.: C-reactive protein: the best laboratory indicator available for monitoring disease activity. *Cleve. Clin. J. Med.* 1989, 56, 126-130.
10. Dueholm S., Bagi P., Bud M.: Laboratory aid in the diagnosis of acute appendicitis. A blinded, prospective trial concerning diagnostic value of leukocyte count, neutrophil differential count and C-reactive protein. *Dis. Colon. Rectum.* 1989, 32, 855-859.
11. Ensrud K., Grimm R. H.: The white blood cell count and risk for coronary heart disease. *Am. Heart J.* 1992, 124, 207-213.
12. 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.
13. Franklin H., Epstein M. D.: Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N. Engl. J. Med.* 1999, 340, 448-454.
14. Hirschberg H., Bosnes V.: C-reactive protein levels in the differential diagnosis of brain abscesses. *J. Neurosurg.* 1987, 67, 358-360.
15. Kushner I.: The phenomenon of the acute phase response. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1982, 389, 39-48.
16. 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.
17. Lee F. Y., Lee S. D., Tsai Y. T., Wu J. C., Lai K. H., Lo K. J.: Serum C-reactive protein as a serum marker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 1989, 63, 1567-1571.
18. Mackiewicz A., Wiktorowicz K., Mackiewicz S.: Comparison of three immunoassays for C-reactive protein determination. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 1985, 33, 693-701.
19. 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.
20. Padgett R. C., Heistad D. D., Mudde A., Armstrong M. L., Piegros D. J., Lopez J. A.: Vascular responses to activated leukocytes after regression of atherosclerosis. *Circ. Res.* 1992, 70, 423-429.
21. Philip A. G.: Response of C-reactive protein in neonatal Group B, streptococcal infection. *Pediatr. Infect. Dis.* 1985, 4, 145-148.
22. Ponka A., Sarna S.: Differential diagnosis of viral, mycoplasma and bacterial pneumococcal pneumonias on admission to hospital. *Eur. J. Respir. Dis.* 1983, 64, 360-368.
23. Staszkiwicz W.: Współczesne kierunki rozwoju metod leczenia chorób tętnic. *Terapia*, 1998, 6, 3-5.
24. Staszkiwicz W., Kania M.: Zakażenia w chirurgii naczyniowej. *Terapia*, 1998, 6, 11-15.