

Test CRP wysokiej czułości w diagnostyce i monitorowaniu chorób reumatycznych

CRP high sensitivity test in diagnostics and monitoring of rheumatic diseases

Kazimierz Madaliński^{1,2}, Hanna Gregorek², Hanna Szczepańska-Szerej³, Jolanta Rybczyńska¹, Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat²

¹Zakład Immunopatologii Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie; kierownik Zakładu prof. dr hab. med. Kazimierz Madaliński

²Zakład Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej Instytutu Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie;

kierownik Zakładu prof. dr hab. med. Danuta Dzierżanowska

³Klinika Neurologii Akademii Medycznej w Lublinie;

Słowa kluczowe: CRP, białko C-reaktywne, zapalenie stawów, cukrzyca, udar mózgu, zawał serca.

Key words: CRP, C-reactive protein, rheumatoid arthritis, diabetes, cerebral stroke, myocardial infarct.

Streszczenie

Białko C-reaktywne (*C-reactive protein*, CRP) należy do rodziny białek *Pentaxin* produkowanych w wątrobie. Zaliczono je do białek ostrej fazy, gdyż jego poziom w sposób niezwykle czuły odzwierciedla odpowiedź organizmu na zakażenie, reakcje zapalne i uszkodzenia przebiegające z martwicą tkanki zachodzące w ustroju. Wprowadzony w ostatnich kilku latach test CRP wysokiej czułości (CRP-h.s.) pozwala bardzo precyzyjnie określić stężenie tego białka, nawet niewiele odbiegające od wartości prawidłowych.

W pracy przedstawiono liczne zastosowania testu CRP-h.s. – np. w odróżnieniu cukrzycy typu 1 z komplikacjami naczyniowymi, w stanie po zawale serca oraz w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS). W RZS dokonano retrospektywnej charakterystyki jego początku i precyzyjnego monitorowania leczenia za pomocą testu CRP-h.s. W badaniach własnych wykazano walory diagnostyczne testu CRP-h.s. u chorych z udarem mózgu (z powikłaniami zakaźnymi).

Białko C-reaktywne (*C-reactive protein*, CRP), wraz z amyloidowym białkiem P, należy do rodziny białek *Pentaxin*. Białko CRP jest syntetyzowane w wątrobie i w sposób niezwykle czuły odzwierciedla reakcje zapalne zachodzące w ustroju.

CRP jest białkiem, którego stężenie w surowicy wzrasta w ciągu 4–8 godz. w czasie ogólnej odpowiedzi na procesy zapalne i nieswoistej odpowiedzi na zakażenie. Szczególnie wyraźne zwiększenie stężenia

Summary

C-reactive protein (CRP) belongs to Pentaxin family of proteins synthesized in the liver. It is the main acute phase protein, because its level is a very sensitive indicator of the host response to infection, inflammatory reactions and injuries ongoing with tissue necrosis. The "CRP high sensitivity test" which was introduced some years ago – enables very precise determination of this protein concentration, differing only slightly from the normal concentration.

Several applications of the test were described in this paper: to differentiate type I diabetes with vascular, to recognize two stages in post heart infarct period, and in rheumatoid arthritis (RA). In RA, it was useful in retrospective evaluation of the disease onset and in precise monitoring of the treatment. In our own investigations we showed the diagnostic advantage of the test in patients with cerebral stroke with infectious complications.

nia następuje w zakażeniach bakteryjnych, w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w większości stanów zapalnych, zwłaszcza przebiegających z martwicą tkanki. Istotny wzrost odnotowano także w chorobach sercowo-naczyniowych, często przebiegających z nadciśnieniem, w cukrzycy, otyłości oraz w chorobach zapalnych przewodu pokarmowego [1, 2], a także w zagrażającym pierwotnym raku wątrobowo-komorowym [3].

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Kazimierz Madaliński, Zakład Immunopatologii, Państwowy Zakład Higieny, ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa

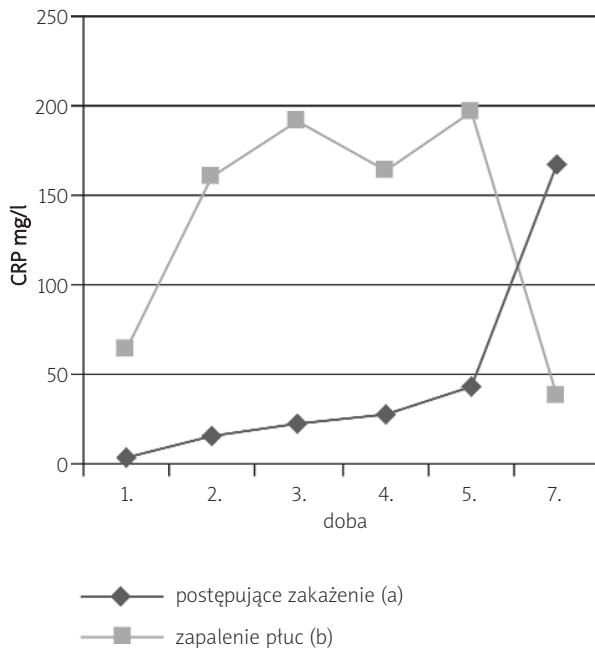
Firma Dade Behring oferuje test nefelometryczny do oznaczania CRP wysokiej czułości (CRP *high sensitivity test*) oparty na reakcji przeciwciał monoklonalnych z antygenem CRP. Zgodnie z instrukcją producenta granica wykrywalności tego białka wynosi 0,175 mg/l; natomiast górna granica wartości prawidłowych, oznaczona u 2 147 zdrowych, zakwalifikowanych pod względem medycznym osób: **1,69 mg/l**. Współczynnik zmienności metody wynosi ~8%.

W poszczególnych pracach badawczych, na podstawie badań grup kontrolnych obejmujących osoby zdrowe, uzyskano następujące wartości odcięcia wyników podwyższonych:

- a) >0,5 mg/l [4],
- b) >0,8 mg/l [5],
- c) >1,0 mg/l [3].

Ilościowe oznaczenie CRP za pomocą testu wysokiej czułości stało się niezwykle precyzyjnym wskaźnikiem diagnostycznym i badawczym (w sensie wykrywania nawet niewielkich ognisk zapalnych w organizmie).

Pośród wielu zastosowań tego testu wymienimy następujące:



Ryc. 1. Stężenia CRP (mg/l) u 2 chorych z udarem mózgu: a. z postępującym zakażeniem, b. z zapaleniem płuc, w kolejnych dobach obserwacji.

Fig. 1. Concentrations of CRP (mg/L) in 2 patients with brain stroke: with progressing infection (a), with pneumonia (b) in subsequent days after stroke episode

- 1) przydatność oznaczenia CRP-h.s. w cukrzycy typu 1 bez powikłań i z późnymi powikłaniami naczyniowymi,
- 2) udar mózgu z powikłaniami zakaźnymi do 7. doby po wystąpieniu udaru,
- 3) zawał serca z charakterystyką 2 grup chorych o różnych średnich stężeniach CRP,
- 4) reumatoidalne zapalenie stawów – charakterystyka pacjentów o wczesnym i późnym początku choroby; retrospektywne wykrycie początku choroby; monitorowanie leczenia.

Ad 1. W dużej liczbie chorych z cukrzycą typu 1 (n=98; wiek 32,1±9,8 roku; czas trwania choroby 12,8±7,4 roku; przy grupie kontrolnej n=20) określono markery aktywności zapalnej. Należały do nich: CRP, tlenek azotu (NO₂), oraz znaczniki funkcji śródbłonna, takie jak endotelina 1, rozpuszczalne: ICAM-1, i VCAM-1, selektyna E, czynnik von Willebranda oraz fibronektyna. Po podziale pacjentów z cukrzycą na chorych bez powikłań naczyniowych (n=31) i chorych z późnymi komplikacjami naczyniowymi typu mikroangiopatii (n=67) okazało się, że tylko stężenia CRP-h.s. i NO₂ były znamienne wyższe u tych osób, które miały zmiany w rodzaju mikroangiopatii. Nie udało się znaleźć takiej zależności wśród zbadanych wskaźników funkcji śródbłonna [6].

Ad 2. Oznaczenia CRP-h.s. w udarze mózgu – badania własne.

Badania przeprowadzono u 13 chorych z typowym udarem mózgu, leczonych w Klinice Neurologicznej Akademii Medycznej w Lublinie. Oznaczenia CRP-h.s. w surowicy przeprowadzono w 1., 2., 3., 4., 5. i 7. dobie. Średnie wartości CRP wynosiły 15,8 mg/l w 1. dobie, 24,9 mg/l w 2. dobie, 37,5 mg/l w 3. dobie, 38,8 mg/l w 4. dobie, 37,5 mg/l w 5. dobie oraz 34,6 w 7. dobie (maksymalną wartość odnotowano w 4. dobie). W tej grupie przeprowadzono badania u 1 chorego z postępującym zakażeniem oraz u 1 chorego z epizodem zapalenia płuc, które ustępowało w czasie 7-dniowej hospitalizacji. Uzyskane wyniki zilustrowano na ryc. 1. U pierwszego z chorych wartości CRP-h.s. wynosiły: 4,4 mg/l w 1. dobie, 14,6 mg/l w 2. dobie, 22,2 mg/l w 3. dobie, 28,3 w 4. dobie, 43 mg/l w 5. dobie oraz 168 mg/l w 7. dobie, podczas gdy podwyższona temperatura ciała wystąpiła po raz pierwszy w 5. dobie. U drugiego z chorych wartości CRP-h.s. lokowały się na wyższym poziomie i wykazywały zmienność: 64,3 mg/l w 1. dobie, 161 mg/l w 2. dobie, 191 mg/l w 3. dobie, 163 mg/l w 4. dobie, 196 mg/l w 5. dobie, oraz 38 mg/l w 7. dobie.

Przykłady te wskazują, że podwyższona wartość CRP może wyprzedzać epizod gorączkowy nawet o 4 doby u chorego z udarem mózgu, a w innym przypadku zmniejszać się w podobnym odstępie czasu.

Ad 3. Badacze hinduscy scharakteryzowali 100 pacjentów z ostrym zawałem serca i podzielili ich na

2 podgrupy pod względem poziomu CRP mierzonego testem *h.s.* Pierwsza podgrupa liczyła 40 chorych, u których stężenie CRP określono jak *niskie*, tj. $1,26 \pm 0,91$ mg/l; w drugiej podgrupie 60 chorych wykazywało wysokie CRP, także z dużym odchyleniem standardowym: $6,52 \pm 3,97$ mg/l. Okazało się, że druga podgrupa ma główne wskaźniki kliniczne wskazujące na upośledzenie funkcji, bardziej wyrażone w porównaniu z pierwszą podgrupą. I tak w drugiej podgrupie, w zestawieniu z pierwszą podgrupą, zbadane wskaźniki kliniczne wynosiły:

- 1) obniżenie ST w EKG: 2,1 vs 1,62 ($p=0,03$),
- 2) frakcja wyrzutu sercowego (metodą Simpsona): 46,7% vs 56,9% ($p=0,01$),
- 3) zdolność do ćwiczeń (ograniczona wystąpieniem objawów) 2,8 vs 5,5 ($p=0,03$).

Autorzy pracy wyciągnęli wniosek, że oznaczenie CRP-*h.s.* jest znakomitym wskaźnikiem zarówno zapalenia, jak i martwicy tkanki [5].

Ad 4. Reumatoidalne zapalenie stawów.

Już we wczesnych latach 80. udało się skorelować zaawansowanie stadiów klinicznych reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) (od nieaktywnego, poprzez łagodne, pośrednie, do ciężkich) z odpowiednio podwyższającymi się średnimi stężeniami CRP [7]. Kolejne lata przyniosły bardzo spektakularne i nawet wyszukane zastosowanie testu CRP-*h.s.* w charakterystyce i monitorowaniu RZS.

Bardzo ciekawą pracę przedstawili Nielen i wsp. w 2004 r. [4]. Zanalizowali oni próbki surowicy z 15 lat obserwacji pobrane od 79 chorych z RZS, którzy uprzednio byli dawcami krwi, w związku z czym ich wcześniejsze próbki surowicy, przed zachorowaniem na RZS, były dostępne. Udało się przeanalizować 1 078 próbek od 79 chorych, średnio 13 próbek od 1 chorego, w rocznych odstępach. Najwcześniejsze próbki pochodziły z okresu 7,5 roku przed początkiem RZS. Od dawców kontrolnych, u których nie wystąpiło RZS, w podobny sposób otrzymano 1 071 próbek. U chorych na RZS i u dawców z grupy kontrolnej wykonano oznaczenie CRP-*h.s.* U dawców, którzy później zachorowali na RZS, obserwowano wyższe wartości CRP-*h.s.* w porównaniu z dawcami z grupy kontrolnej w całym okresie; jednakże tylko w 3 rocznych odstępach: 4–5, 1–2, i 0–1 do wystąpienia RZS, różnice były znamienne statystycznie.

Kolejną pracę, dotyczącą początku choroby, wykonali Ranganath i wsp. [9]. Zanalizowali oni dużą grupę pacjentów z RZS ($n=263$) i podzielili ją na podgrupy: o *wczesnym* początku RZS (<55 lat) i o *późnym* początku RZS (>55 lat). U chorych w obu podgrupach zbadano wartości CRP-*h.s.*, współczynnik sedymentacji krwinek czerwonych (OB) oraz stężenie czynnika reu-

matoidalnego (RF). Wszystkie te parametry były znamienne wyższe ($p<0,05$) u chorych z RZS o *późnym* początku [9].

Następna praca dotyczyła monitorowania chorych na RZS, którzy nie zareagowali na terapię anty-TNF α infliksymabem (NR) i próby ich stratyfikacji przy kolejnych cyklach terapii [10]. Badanie dotyczyło 207 pacjentów NR, których dalsza reakcja na leczenie (w 2., 6., 12. i 24. tyg.) była oceniana za pomocą stężeń CRP w surowicy oraz odpowiedzi wg kryteriów *American College of Rheumatology* 20% polepszenia objawów, ACR20. Autorzy doszli do wniosku, że terapia infliksymabem dzieli chorych na podgrupy o różnych profilach CRP. Chorzy, u których zaobserwowano obniżenie stężenia CRP, wykazywali też pozytywną reakcję na leczenie. Okazało się, że brak obniżenia stężenia CRP już po 2 tyg. leczenia identyfikował większość pacjentów, którzy należeli do osób nieodpowiadających na leczenie w 12. tyg. Jednak obniżenie stężeń CRP u chorych NR w 12. tyg. było związane z późną poprawą kliniczną po leczeniu infliksymabem (w 24. tyg.). Natomiast brak obniżenia stężenia CRP w 12. tyg. był z kolei związany z poprawą po zmianie leku na etanercept. W opinii tych badaczy test CRP-*h.s.* był niezwykle użytecznym uzupełnieniem oceny ACR20 u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów [10].

Na podstawie danych z piśmiennictwa oraz wyników badań własnych należy postulować, że test CRP-*h.s.* jest cennym wskaźnikiem laboratoryjnym stanu zapalnego.

Badania były częściowo finansowane z grantu 3/P05E/119/23 Ministerstwa Nauki i Informatyzacji.

Piśmiennictwo

1. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
2. Rota S, Yildirim B, Kaleli B, et al. C-reactive protein levels in non-obese pregnant women with gestational diabetes. *Tohoku J Exp Med* 2005; 206: 341-5.
3. Hashimoto K, Ikeda Y, Korenaga D, et al. The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 1856-64.
4. Turkoglu EI, Gurgun C, Zoghi M, et al. The relationship between serum C-reactive protein levels and coronary artery disease in patients with stable angina pectoris and positive exercise stress test. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4: 199-202.
5. Pandian S, Amuthan V, Sukumar P, et al. Plasma CRP level predicts left ventricular function and exercise capacity in patients with acute myocardial infarction. *Indian Heart J*, 2005; 57: 54-7.
6. Zozulińska DA, Araszkiwicz A, Sobieska M, et al. C-reactive protein correlates with markers of endothelial dysfunction in type 1 diabetic patients. *Centr Eur J Immunol* 2004; 29: 10-14.
7. Mallya RK, de Beer FC, Berry H, et al. Correlation of clinical pa-

- rameters of disease activity in rheumatoid arthritis with serum concentration of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. *J Rheumatol* 1982; 9: 224-8.
8. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Increased levels of C-reactive protein in serum from blood donors before the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2423-7.
 9. Ranganath VK, Elashoff DA, Khanna D, et al. Age adjustment corrects for apparent differences in erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values at the onset of seropositive rheumatoid arthritis in younger and older patients. *J Rheumatol* 2005; 32: 1040-2.
 10. Buch MH, Seto Y, Bingham SJ, et al. C-reactive protein as a predictor of Infliximab treatment outcome in patients with rheumatoid arthritis: defining subtypes of nonresponse and subsequent response to etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 42-8.