

## SPIS TREŚCI

- 3** CRP jako czynnik prognostyczny śmiertelności w populacji?  
CRP – a determinant of all causes mortality?  
*Dagna Bobilewicz*
- 6** Białko C-reaktywne u chorych na nowotwory złośliwe  
C-reactive protein in cancer patients  
*Jan Kanty Kulpa, Zofia Stasik*
- 12** Wartość diagnostyczna oznaczeń CRP w pediatrii  
The diagnostic usefulness of C-reactive protein  
in pediatric patients  
*Joanna Anyszka, Teresa Jackowska*
- 17** Wczesna identyfikacja infekcji nabytych na oddziałach  
intensywnej terapii na podstawie monitorowania  
stężenia białka CRP: badanie prospektywne  
Early identification of intensive care unit-acquired infections  
with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective  
observational study  
*Pedro Povoá, L. Coelho, E. Almeida i inni*
- 27** Warto wiedzieć

**Wydawca** IN VITRO EXPLORER

**HORIBA ABX Sp. z o.o.**

Wał Miedzeszyński 598, 03-994 Warszawa

+48 22 673 20 22, +48 22 673 20 26

[www.horiba-abx.com.pl](http://www.horiba-abx.com.pl)

**Redaktor koordynujący:** Sławomir Bogusz

**Konsultacja naukowa:** prof. dr hab. Dagna M. Bobilewicz

**Redakcja:** Maria Domagała, Marta Domagała

**Projekt graficzny:** Aleksandra Król

**Skład i łamanie:** Zych Studio

ISSN 1732-9752

Nakład: 3500 egz.

lipiec 2008

Zasady publikowania prac w IN VITRO EXPLORER

do wglądu u p. Renaty Polkowskiej

e-mail: [rpolkowska@pl.abx.fr](mailto:rpolkowska@pl.abx.fr)

# CRP JAKO CZYNNIK PROGNOSTYCZNY ŚMIERTELNOŚCI W POPULACJI?

CRP – A DETERMINANT OF ALL CAUSES MORTALITY?

Dagna Bobilewicz

## Streszczenie

Wyniki prospektywnych badań populacyjnych przemawiają za tym, że stężenie CRP jest wysoko skorelowane nie tylko z liczbą zgonów z powodu incydentów naczyniowych, ale również zgonów z innych przyczyn, w tym nowotworów. Brak jest dostatecznych dowodów na to, że CRP jest nie tylko informacją prognostyczną, ale również nowym wyzwaniem dla terapii.

## Słowa kluczowe

CRP, marker procesu zapalnego, śmiertelność z różnych przyczyn.

## Summary

Results of several prospective population studies are in favor of statement that serum CRP is highly correlated not only with vascular events and mortality, but also all-causes mortality including cancer. There are not evident data that CRP provides not only prognostic information but also is a target for treatment.

## Keywords

CRP, marker of inflammatory process, all causes mortality.

W latach 70. i 80. ubiegłego wieku stężenie białka C-reaktywnego było oznaczane metodami dyfuzji lub elektroimmunodyfuzji w żelu, wymagającymi oczekiwania na wynik przez kilka lub kilkudziesiąt godzin, i z tego względu oznaczenie znalazło zastosowanie jedynie jako pomocniczy test diagnostyczny – głównie w przewlekłych chorobach reumatycznych. Od czasu wprowadzenia szybkich zautomatyzowanych metod immunochemicznych jego zastosowanie jest szerokie, a liczba wykonywanych oznaczeń podwoiła się w ciągu ostatnich dwóch lat. Wykorzystany został fakt, że bezpośrednim czynnikiem pobudzającym syntezę CRP jest wydzielana przez monocyty interleukina 6 (IL-6), a pośrednim – inne cytokiny prozapalne. Wykazano korelację pomiędzy stężeniem CRP i IL-6 i z tego względu może być ono traktowane jako wskaźnik odzwierciedlający nasilenie produkcji tej cytokiny, co pozostaje w związku z procesem zapalnym o różnym nasileniu (1, 2).

Kolejnym krokiem we wzroście zainteresowania CRP było wprowadzenie metody oznaczającej bardzo niskie stężenia (czułość rzędu 0,1 mg/l; hsCRP tzn. 'high sensitivity CRP', czyli wysoka czułość; to samo: 'heart CRP' – „sercowe”), co umożliwiło wykazanie zmian zapalnych o bardzo małym natężeniu. Było to tym bardziej istotne, że pojawiły się sugestie i dowody odnośnie roli komponentu zapalnego w etiopatogenezie wielu chorób i zespołów klinicznych. Przed wszystkim dotyczyło to chorób układu krążenia. W ciągu ostatniego dziesięciolecia wykazano rolę hsCRP jako czynnika ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, ale również rozwoju zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2 (1, 2). Zwrócono również uwagę na znaczenie CRP w monitorowaniu leczenia statynami, ponieważ jego stężenie ulega obniżeniu w przebiegu terapii w mechanizmie niezależnym od spadku stężenia cholesterolu LDL (2). Podwyższenie stężenia CRP stwierdzono również

w końcowym stadium niewydolności nerek, w astmie i obturacyjnej chorobie płuc, a także innych chorobach o różnym podłożu (w tym nowotworowych), które stanowią istotną przyczynę zgonów (2). Nasuwa się pytanie, czy stężenie CRP, stanowiąc nieswoisty marker ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej, leżącej u podłoża wielu stanów patologicznych, może być traktowane jako czynnik ryzyka śmiertelności w populacji? Wyniki dotyczące tej hipotezy są zawarte między innymi w dwóch pracach ostatnio przedstawianych na łamach miesięcznika *Clinical Chemistry*. Koenig i wsp. w populacji 3620 mężczyzn w średnim wieku, wybranych losowo z okolic Augsburga (Niemcy), określali stężenia hsCRP oraz innych parametrów laboratoryjnych (lipidogram) i klinicznych (BMI, nadciśnienie, palenie papierosów, choroby metaboliczne – cukrzyca) w odniesieniu do przyczyn zgonów w okresie średnio siedmiu lat. Stwierdzono 408 zgonów. Badani, którzy zmarli, byli starsi, w większym procencie palili papierosy oraz podawali w wywiadzie cukrzycę. Stwierdzono u nich stężenie hsCRP istotnie wyższe niż u osób, które przeżyły (2,8 mg/l versus 1,6 mg/l). Na podstawie wyników analizy regresji wieloczynnikowej Coxa wykazano, że osoby ze stężeniem CRP >3 mg/l miały dwukrotnie większe prawdopodobieństwo zgonu niż te, u których wartości CRP nie przekraczały 1 mg/l.

Dla zakończonej zgonem choroby wieńcowej ryzyko wynosiło 2,15, dla chorób nowotworowych 1,68. Zarówno w całej grupie zmarłych, jak i w grupie zmarłych tak z powodu chorób nowotworowych, jak i niewydolności wieńcowej hsCRP w przeciwieństwie do stężenia cholesterolu i cholesterolu HDL stanowiło czynnik różnicujący. Cholesterol miał tylko niewielki wpływ na śmiertelność w wyniku chorób układu krążenia. Nie wykazano również istotnych różnic pomiędzy BMI w obu grupach, co mogłoby wskazywać, że nie ma prostej zależności pomiędzy

otyłością i CRP (3). Zależność taka była wykazywana poprzednio zarówno u dorosłych, jak i u dzieci (4, 5). Podobne wyniki dotyczące roli CRP uzyskano w badaniach prospektywnych EPIC-Norfolk, w których tylko cukrzyca i palenie papierosów miały większą moc predykcyjną w odniesieniu do ryzyka zgonów z powodu chorób układu krążenia (6).

Drugie doniesienie dotyczy związku stężenia CRP ze śmiertelnością pacjentów hospitalizowanych, spowodowaną różnymi przyczynami, u których oznaczenia wykonywano przy przyjęciu do szpitala. Badania prowadzono w latach 1991-2003 obejmując nimi grupę 274 515 osób obu płci, hospitalizowanych po raz pierwszy (średni wiek 51 lat, średni czas obserwacji 4,5 roku, liczba zgonów 39 785, tj. 14,5%). W początkowym okresie badań oznaczenia hsCRP nie były dostępne, oznaczano więc stężenia metodą o niskiej czułości i z tego względu jako wartości prawidłowe przyjęto wartość < 5 mg/l, a najwyższą kategorię stanowiły wartości powyżej 80 mg/l. Współczynnik ryzyka narastał wraz z rosnącymi stężeniami. Dla grupy z wartościami 5-10 mg/l wynosił 1,4, a przy wartościach wyższych niż 80 mg/l wzrastał do 3,3. Wykazano również związek pomiędzy CRP a śmiertelnością z powodu chorób nowotworowych i nienowotworowych, chorób naczyniowych, choroby niedokrwiennej serca i epizodów mózgowych oraz infekcji. Uwagę zwracała wyższa zależność w odniesieniu do chorób nowotworowych niż naczyniowych, różna dla różnych nowotworów. W populacji chorych hospitalizowanych stężenie CRP było niższe u kobiet (7).

Związek CRP z liczbą zgonów z różnych przyczyn był większy u mężczyzn w młodszej grupie wiekowej (30-60 lat) i zmniejszał się wraz z wiekiem. Są sugestie, że ma na to wpływ obniżająca się z wiekiem odpowiedź immunologiczna i stany zapalne są lepiej tolerowane (7). Natomiast u starszych pacjentów objętych Cardiovascular Health Study ryzyko zgonu w ciągu

3 lat wzrastało 4-krotnie, gdy mieli podwyższone hsCRP. Ryzyko było szczególnie wysokie przy równoczesnym podwyższeniu stężenia fibrynogenu (8).

Jak można było oczekiwać, bardzo wysokie wartości CRP były czynnikiem wysoce prognostycznym dla krótkiego (poniżej 30 dni) czasu przeżycia (7).

Obie powyżej cytowane prace potwierdzają wyniki badań prowadzonych w ciągu ostatnich lat przez różne zespoły naukowców; objęły one około 63 000 zdrowych osób. Wyniki te uzasadniają uznanie hsCRP za silny czynnik prognostyczny śmiertelności tak w krótkim, jak i długim okresie czasu. W większości prac pokazano, że wzrost stężenia hsCRP był związany z dwukrotnym wzrostem ryzyka zgonów zarówno z powodu chorób sercowo-naczyniowych, jak i ryzyka zgonu ogólnego, z powodu różnych przyczyn (2).

Marsik i wsp. sugerują, że pacjenci z podwyższonym CRP przy przyjęciu do szpitala mają wyższe ryzyko zgonu i powinni być objęci specjalną opieką (7). Wyniki wielu badań pozwalają traktować CRP jako czynnik istotny w stratyfikacji ryzyka nie tylko chorób sercowo-naczyniowych. Nie jest jednak jasne, czy te informacje prognostyczne mogą wywierać wpływ na postępowanie terapeutyczne. Brak jest definitywnych dowodów na to, że obniżenie stężenia CRP *per se* może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka epizodów naczyniowych (2). Tym samym w chwili obecnej nie można stwierdzić, czy CRP ma wartość informacyjną czy też jest nowym wyzwaniem dla terapii, tym bardziej że również z analitycznego punktu widzenia różnice pomiędzy wynikami są ciągle relatywnie duże.

#### Piśmiennictwo:

1. Naskalski J.: Białko C-reaktywne jako parametr oceny nasilenia stanu zapalnego. *Badanie i Diagnoza* 2005, 11, 73-76.
2. Ridker P. M.: High sensitivity C-reactive protein as a predictor of all-cause mortality: implications for research and patient care. *Clin. Chem.* 2008, 54, 234-237.
3. Koenig W., Khuseyinova N., Baumert J., Meisinger C.: Prospective study of high-sensitivity C-reactive protein as a determinant of mortality; results from the MONICA/CORA Augsburg cohort study 1984-1998. *Clin. Chem.* 2008, 54, 335-342.
4. Nagel G., Rapp K., Wabitsch M. I. wsp.: Prevalence and cluster of cardiometabolic biomarkers in overweight and obese school children: results from a large survey in Southwest Germany. *Clin. Chem.* 2008, 54, 317-325.
5. Visser M., Bouter L. M., McQuillan G. M. i wsp.: Increased C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999, 282, 2131-2135.
6. Boekholdt S. M., Hack C. E., Sandhu M. S. i wsp.: C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003. *Atherosclerosis* 2006, 187, 415-422.
7. Marsik C., Kazemi-Shiraz L., Schickbauer T. i wsp.: C-reactive protein and all-cause mortality in large hospital based cohort. *Clin Chem* 2008, 54, 343-349.
8. Jenny N. S., Yanes N. D., Psaty B. M. i wsp.: Inflammation biomarkers and near-term death in older men. *Am. J. Epidemiol.* 2007, 165.

**prof. dr hab. n. med. Dagna Bobilewicz**  
Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Wydział Nauki o Zdrowiu

# BIAŁKO C-REAKTYWNE U CHORYCH NA NOWOTWORY ZŁOŚLIWE

C-REACTIVE PROTEIN IN CANCER PATIENTS

Jan Kanty Kulpa, Zofia Stasik

## Streszczenie

Problem wzajemnych zależności pomiędzy stanem zapalnym a chorobami nowotworowymi od wielu lat przyciąga uwagę zarówno przedstawicieli diagnostyki laboratoryjnej, jak i lekarzy onkologów. Dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego kształtowania się stężenia CRP u chorych na nowotwory o różnej lokalizacji narządowej i jego zależności od podstawowych parametrów klinicznych. Wynikom oznaczeń CRP przypisywana jest istotna wartość predykcyjna zarówno przy kwalifikacji chorych do leczenia operacyjnego, jak i dla oceny prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego chorych oraz wykrywania nawrotu choroby. Opinie odnośnie użyteczności CRP jako niezależnego czynnika prognostycznego nie są natomiast jednoznaczne. W opinii większości badaczy stężenie CRP w surowicy krwi może być wypadkową aktywności komórek nowotworowych oraz odpowiedzi gospodarza na obecność nowotworu. Pomimo ograniczonej swoistości diagnostycznej CRP postuluje się szerokie wykorzystywanie jego oznaczeń u chorych na nowotwory, z zachowaniem dużej ostrożności przy interpretacji wyników.

## Słowa kluczowe

CRP, nowotwory złośliwe, wartość predykcyjna.

## Summary

For many years the problem of relation between inflammation and cancer has attracted attention of not only laboratory diagnosticians but also of clinical oncologists. The paper presents review of literature relating to CRP concentration in cancer patients according to numerous basic clinical parameters. Significant predictive value may be attributed to elevated CRP results, for qualification to surgery, survival and early detection of recurrence. The opinions about usefulness of CRP as an independent prognostic factor are not univocal. In the opinion of most scientists, serum CRP concentration may be the result of both: cancer cells activity and host response. Despite the limited diagnostic specificity of CRP, extensive use its determination in cancer patients is suggested, although high caution should be applied in interpretation of the results.

## Keywords

CRP, cancer, malignancy, predictive value.

W charakterystykach tkanki nowotworowej, przedstawianych w podręcznikach patologii, wśród wielu omawianych cech wymienia się obecność martwicy jako następstwa narastających dysproporcji pomiędzy nasileniem procesów proliferacyjnych i unaczynieniem guza. To zjawisko jest nierozdzielnie związane z powstawaniem lokalnego stanu zapalnego, który może ulegać uogólnieniu, prowadząc do rozwoju reakcji ostrej fazy. Tym ostatnim terminem określa się wczesną, nieswoistą humoralną odpowiedź immunologiczną organizmu na działanie różnych czynników urazowych, takich jak zakażenie bakteryjne lub pasożytnicze, uraz mechaniczny albo termiczny, ale także nowotwór

czy niedokrwienie tkanek prowadzące do martwicy. Rozważania nad relacjami pomiędzy procesem nowotworowym a stanem zapalnym mają swoją długą historię, od wielu lat ten problem przyciąga uwagę badaczy. W 1863 r. Rudolf Virchow, stwierdzając obecność leukocytów w próbkach tkanki nowotworowej, wysunął sugestię, że „lymphoreticular infiltrate reflected the origin of cancer at sites of chronic inflammation”. Rozwój biochemii klinicznej i wdrożenie nowych technologii pomiarowych pozwoliły na poznanie – przynajmniej w pewnej mierze – mechanizmów procesów związanych z rozwojem stanu zapalnego mikrośrodowiska guza, dostarczając szeregu argumentów dla potwierdzenia hipotezy Virchova (1).

Martwica nie jest jedyną przyczyną rozwoju stanu zapalnego w chorobach nowotworowych. Wielu informacja przemawiających za istnieniem związku pomiędzy stanem zapalnym a nowotworami dostarczają również obserwacje kliniczne, dotyczące zależności pomiędzy częstością zachorowań na nowotwory a ekspozycją na różne czynniki chemiczne, fizyczne czy mikrobiologiczne, towarzyszącą przewlekłym stanom zapalnym. Wiele z tych czynników może mieć własności karcinogenne, względnie promocyjne. A zatem już na etapie transformacji nowotworowej powstają warunki sprzyjające rozwojowi mikrolokalnego stanu zapalnego, który niekiedy może stosunkowo szybko ulegać uogólnieniu. Uzyskiwanie przez komórki, które uległy transformacji nowotworowej, fenotypu inwazyjnego łączy się m.in. z aktywacją procesów neoangiogenezy, tworzenia sieci włosowatych naczyń krwionośnych. Proces ten wykazuje wiele cech zbieżnych do stwierdzanych podczas gojenia się ran. Jednak o ile gojenie się ran zazwyczaj jest procesem samoograniczającym się w czasie, to komórki nowotworowe wytwarzają substancje, które powodują uwalnianie fibryny oraz fibronektyny i ciągłe tworzenie zewnątrzkomórkowej macierzy (2). Stąd nowotwory przyrównywane są niekiedy do niegojącej się rany.

U licznych chorych na nowotwory, głównie w zaawansowanych stadiach choroby, dochodzi do rozwoju zespołu wyniszczenia nowotworowego – kacheksji (3). Definicje tego zespołu mają zazwyczaj charakter opisowy, a wśród cech charakterystycznych wymienia się m.in. ubytek masy ciała kosztem zarówno tkanki tłuszczowej, jak i mięśniowej, anoreksję, atrofię mięśni, anemię i zmiany w metabolizmie węglowodanów, lipidów i białek (4). Rozwój kacheksji wiązany był początkowo z deficytem substratów energetycznych i budulcowych jako następstwa bezwzględnej ograniczenia podaży, które wynikało z trudności z przyjmowaniem pokarmów, z zaburzeń łaknienia lub rozwijającej się anoreksji. Ale ten deficyt substratów może też mieć

charakter względny, mianowicie może być powodowany wzmożonym zapotrzebowaniem, będącym efektem zaburzonego przebiegu szeregu procesów metabolicznych. Obecnie uważa się, że ograniczenia podaży, niezależnie od mechanizmów leżących u ich podłoża, są tylko jedną z przyczyn odpowiedzialnych za rozwój u wielu chorych na nowotwory złośliwe zespołu wyniszczenia. Istotny udział w jego rozwoju ma również indukowana przez komórki nowotworowe stymulacja układu immunologicznego chorego. Ten stan wykazuje wiele cech reakcji ostrej fazy o umiarkowanym nasileniu (5).

W mechanizmach rozwoju reakcji ostrej fazy kluczową rolę przypisuje się cytokinom prozapalnym, uwalnianym przez limfocyty i monocyty/makrofagi, w tym m.in. czynnikowi martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ), interleukinie 1 (IL-1), interleukinie 6 (IL-6), interleukinie 8 (IL-8) i interleukinie 18 (IL-18). Komórki ulegające transformacji nowotworowej mogą ponadto uzyskiwać zdolność wytwarzania i uwalniania do krążenia szeregu cytokin, stąd w przebiegu nowotworów spektrum ich działania jest bardzo szerokie. Wykazując działanie auto- i parakrynne, cytokiny mogą wpływać na wzrost nowotworu, procesy proliferacji, angiogenezy, uczestniczyć w mechanizmach prowadzących do uzyskiwania fenotypu inwazyjnego oraz tworzenia odległych przerzutów, generowaniu chemio- i radiooporności. Szczególnie zainteresowanie budzi w tym zakresie TNF- $\alpha$ , ponieważ wykazano, że miejscowa ekspresja tej cytokiny przez komórki systemu immunologicznego może mieć znaczenie terapeutyczne. Natomiast gdy jest wytwarzana i uwalniana do krążenia przez dłuższy czas, to może działać jak endogenny promotor w rozwoju szeregu chorób, w tym również nowotworów (6). Uważa się, że u chorych na nowotwory podwyższone stężenia TNF- $\alpha$  wiążą się z utratą hormonozależności, rozwojem kacheksji, złym rokowaniem, progresją nowotworu, rozwojem przerzutów. TNF- $\alpha$  uznawany jest za stymulator „drugiego rzutu”

cytokin, do których zalicza się m.in. IL-6, IL-8, a także szereg chemokin. Jednak dane odnośnie udziału IL-6, IL-8 czy innych interleukin w powyższych procesach są fragmentaryczne i niejednoznaczne, co w znacznej mierze wynika ze złożoności mechanizmów generujących ich poziom oraz z wzajemnych oddziaływań. Panuje jednak duża zgodność opinii odnośnie ich wpływu na układ immunologiczny organizmu i udziału w procesach prowadzących do rozwoju stanu zapalnego i reakcji ostrej fazy. Stanowi ona odpowiedź organizmu na czynnik urazowy, która objawia się m.in. podwyższoną temperaturą ciała, wzrostem liczby leukocytów, aktywacją układu krzepnięcia, wzmożoną fibryinolizą, a także zmianami poziomu wielu białek osocza. Panuje opinia, że kluczową rolę w regulacji wytwarzania tych białek spełnia IL-6, jednak m.in. IL-1, TNF- $\alpha$ , interferon  $\gamma$ , EGF, LIF również uczestniczą w indukowaniu ich syntezy w wątrobie (7).

W zależności od nasilenia i kierunku zmian poziomu w odpowiedzi na bodziec urazowy wyróżnia się 5 grup białek ostrej fazy. Do najsilniejszych dodatnich reaktantów, których stężenie po zadziałaniu czynnika urazowego może wzrastać nawet znacznie ponadstukrotnie, zalicza się odkryte w 1930 r. (Tillet i Francis) białko C-reaktywne (CRP). Jest to białko o ciężarze cząsteczkowym 117 500, zbudowane z pięciu identycznych polipeptydów niezawierających reszt węglowodanowych, ale zawierających 206 reszt aminokwasowych (każdy). Polipeptydy cząsteczki CRP połączone są wiązaniami niekowalencyjnymi i tworzą strukturę zbliżoną do symetrycznego pentameru. CRP syntetyzowane jest głównie w hepatocytach z sygnałowym peptydem zbudowanym z 18 reszt aminokwasowych. Gen CRP zawierający jeden intron obecny jest na chromosomie 1. W utrzymaniu struktury pentameru istotną rolę przypisuje się jonom wapniowym, których obecność jest również niezbędna dla wiązania CRP z fosfatydylo-

choliną, fosfocholiną oraz z niezawierającymi ufosforylowanej choliny lipidami i polisacharydami (8). Uważa się, że główną cytokiną indukującą wytwarzanie CRP w hepatocytach jest wydzielana przez monocyty IL-6. Jednak należy zwrócić uwagę, że w procesach regulacji wytwarzania tej interleukiny w monocytach uczestniczy szereg innych cytokin, a m.in. TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-8, IL-10. Mogą one mieć działanie synergistyczne i nasilać indukcję syntezy CRP w hepatocytach, ale niekiedy mogą też oddziaływać hamująco. Powstające CRP może z kolei oddziaływać na fagocytyzujące komórki i na tej drodze indukować wydzielanie prozapalnych cytokin (9). Stężenie CRP u ludzi zdrowych jest śladowe, obecnie najczęściej przyjmuje się, że jest ono niższe niż 5,0 mg/l, a połówkowy czas zaniku wynosi 19 godzin. W odpowiedzi na bodziec urazowy może ono drastycznie wzrastać osiągając maksymalne stężenie w czasie do 48 godzin (10).

Zasadniczą funkcją CRP jest udział – bezpośredni, poprzez tworzenia kompleksów z produktami rozpadu drobnoustrojów i tkanek, lub pośredni w drodze aktywacji dopełniacza – w procesach eliminacji drobnoustrojów lub martwiczych tkanek z ustroju (11, 12).

Ostry stan zapalny i towarzysząca mu reakcja ostrej fazy jest jednoznacznie uznawana za mechanizm obronny organizmu; niektórzy proponują określanie tego stanu jako „terapeutyczny stan zapalny”. Znacznie bardziej zróżnicowane, ze wskazaniem na dominację efektów niekorzystnych – są opinie odnośnie roli przewlekłego stanu zapalnego i reakcji ostrej fazy o umiarkowanym nasileniu, które spotyka się w chorobach nowotworowych. Często określa się ten stan jako „patologiczny stan zapalny”, przypisując mu udział w stymulowaniu licznych niekorzystnych zjawisk i procesów. Przewlekły stan zapalny uznawany jest za jeden z mediatorów procesów proliferacji komórek nowotworowych, ich inwazyjności, procesów angiogenezy, potencjału przerzutowego, rozwijającej się chemio- i radiooporności (5).



Badania stężenia CRP i jego konfrontacji z wieloma parametrami klinicznymi prowadzono w różnych nowotworach złośliwych, najwięcej jednak prac dotyczy nowotworów przewodu pokarmowego, a szczególnie raka jelita grubego i odbytnicy. Wykazano, że stężenie CRP u chorych na raka jelita grubego zakwalifikowanych do leczenia chirurgicznego pozostaje w wyraźnej zależności z redukcją odsetka limfocytów i może być uznane za wykładnik osłabienia stanu immunologicznego chorych. Stężenie CRP wyższe od 8,0 mg/l obserwowano w tych badaniach u 33 % chorych i istotnie częściej w tej grupie stwierdzano znacząco niższy odsetek limfocytów, a także zajęte procesem nowotworowym węzły chłonne, naciekanie naczyń krwionośnych, obecność przerzutów do wątroby. O ile odsetek przeżywających 2 lata po operacji w grupie z podwyższonym CRP wynosił 47%, to u chorych z niskim poziomem tego białka aż 90% (13).

McMillan i wsp. wykazali, że stężenie CRP przekraczające przed leczeniem operacyjnym 10 mg/l wiąże się z prawdopodobieństwem krótszego przeżycia całkowitego chorych po resekcji guza i jest obok wieku i stadium zaawansowania choroby niezależnym, niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych na raka jelita grubego. Na tej podstawie badacze ci wysunęli sugestię włączenia wyników oznaczeń CRP do pakietu wskaźników prognostycznych dla raka jelita grubego (14). Podobne wyniki prezentowali również Wigmore i wsp., którzy wykazali, że u chorych ze stężeniem CRP wyższym niż 10 mg/l istotnie częściej spotyka się podwyższone stężenie antygenu karcinoembrionalnego (CEA), uznawanego za marker z wyboru dla raka jelita grubego; jego wartość prognostyczną potwierdzają liczne badania. Ponadto istotnie częściej w grupie chorych z podwyższonym stężeniem CRP stwierdza się naciekanie sąsiednich tkanek, co wiąże się z mniejszym odsetkiem radykalnych resekcji guza. Natomiast ci autorzy negują zna-

czenie prognostyczne podwyższonego stężenia CRP w 3 miesiące po leczeniu operacyjnym (15). Wyniki niektórych badań, chociaż potwierdzają zależność pomiędzy czasem przeżycia chorych i poziomem CRP, negują jednak wartość wyników oznaczeń CRP jako niezależnego czynnika prognostycznego. Wyjaśnienie brzmi następująco: podwyższone stężenie tego reaktanta ostrej fazy stwierdza się głównie u chorych z guzami dużych rozmiarów, zajętejmi węzłami chłonnymi i przerzutami do wątroby (16).

Istotne zależności pomiędzy stężeniem IL-6 i TNF- $\alpha$  oraz pomiędzy IL-6 i CRP obserwowane u chorych na raka jelita grubego stanowią potwierdzenie udziału tych cytokin w stymulowaniu wytwarzania CRP w hepatocytach (17). Rozważana jest użyteczność oznaczeń CRP jako dyskryminatora w selekcji chorych na raka jelita grubego do leczenia operacyjnego w założeniu radykalnego. Czułość diagnostyczna wyników oznaczeń CRP w tym zakresie oceniana jest na 79% przy swoistości 71%. Sugeruje się możliwość podniesienia efektywności tego rodzaju diagnostyki różnicowej przez komplementarne do CRP wykonywanie oznaczeń stężenia albuminy (18). Jakkolwiek badania dotyczące CRP u chorych na raka przełyku są relatywnie rzadkie, to ich wyniki jednoznacznie potwierdzają wartość tych oznaczeń jako niezależnego czynnika prognostycznego, niezależnie od typu histologicznego nowotworu (rak płaskonabłonkowy vs. gruczolakorak). Na uwagę zasługują znaczne różnice w medianach przeżycia chorych w grupach wyodrębnionych ze względu na przedoperacyjny poziom CRP: chorzy z niskim stężeniem – 79 miesięcy, z podwyższonym stężeniem – tylko 19 miesięcy (19). Należy dodać, że w badaniach dotyczących raka przełyku stosowano jako wartość odcięcia stężenie CRP wynoszące 5,0 mg/ml; a odsetki chorych z podwyższonym poziomem CRP kształtowały się w granicach od 23% do 44% (20, 21).

Fujita i wsp. wykazali, że systematyczne badania poziomu CRP w kontroli chorych na raka żołądka po leczeniu operacyjnym pozwalają na wykrycie nawrotu choroby we wczesnej fazie, co może być informacją pomocną przy podejmowaniu decyzji odnośnie wdrożenia leczenia uzupełniającego (22). Podobne stwierdzenia odnośnie możliwości wykorzystania wyników oznaczeń CRP w kontroli chorych po leczeniu operacyjnym, co pozwoliłoby na wczesne wykrycie nawrotu choroby, przedstawiono również dla pierwotnego raka wątroby (23). W diagnostyce niedrobnokomórkowego raka płuca rozważana była możliwość wykorzystania oznaczeń CRP i fibrynogenu dla przewidywania rozległości zabiegów resekcyjnych jako badań uzupełniających w stosunku do pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), tomografii komputerowej i mediastinoskopii.

Stężenia CRP i fibrynogenu, jak i częstość podwyższonych wyników ich oznaczeń wykazują wyraźną zależność od wielkości guza ocenianej przez patologów (pT), natomiast nie korelują z oceną stanu węzłów chłonnych. Przy tym wyniki badań tych dodatknych reaktantów ostrej fazy mają relatywnie wysoką wartość predykcyjną w odniesieniu do płaskonabłonkowego raka płuca (24). Przydatność wyników oznaczeń CRP w kwalifikacji chorych do leczenia operacyjnego, a także w ocenie prawdopodobieństwa reaktywizacji procesu chorobowego analizowano również w nowotworach narządu rodowego. Stwierdzono, że podwyższone stężenie tego białka ma dodatnią wartość predykcyjną w granicach 50%, a ujemną wartość predykcyjną dla dyskwalifikacji od leczenia chirurgicznego bliską 90% (18).

Interesujące wydają się informacje odnośnie użyteczności wyników oznaczeń CRP i IL-6 w odniesieniu do raka nerki. Obserwowana wysoka korelacja pomiędzy wynikami oznaczeń obu tych wskaźników może stanowić potwierdzenie kluczowej roli IL-6 w regulacji syntezy CRP. Natomiast blisko 10-krotnie wyższe stężenie IL-6 w krwi pobieranej z żyły w pobliżu nerki

w porównaniu z krwią obwodową potwierdza wytwarzanie tej cytokiny przez komórki raka nerki (25). Opinia odnośnie wartości predykcyjnej wyników oznaczeń CRP dla oceny prawdopodobieństwa przeżycia chorych na nowotwory złośliwe jest w dużym stopniu jednoznaczna. Przedmiotem licznych dyskusji pozostaje kwestia, czy podwyższone – zazwyczaj miernie – stężenie tego białka może być wykładnikiem aktywności komórek nowotworowych i ich potencjału inwazyjnego i przerzutowego, czy raczej stanowi wykładnik reakcji organizmu gospodarza na obecność nowotworu. Za pierwszą z tych możliwości przemawia podwyższone stężenie IL-6 u wielu chorych na nowotwory oraz wysoka korelacja pomiędzy stężeniem CRP i IL-6, jak i stwierdzana przez wielu badaczy zależność pomiędzy stężeniem CRP i wielkością guza. Fakt, że podwyższone stężenia stwierdza się wyraźnie częściej u chorych z objawami kacheksji i zaznaczonym ubytkiem masy ciała, jak i obserwowane zależności pomiędzy poziomem CRP a wykładnikami stanu immunologicznego chorych, może wskazywać na istotne znaczenie reakcji organizmu gospodarza w generowaniu reakcji ostrej fazy (26).

Podsumowując można przychylić się do postulowanej przez wielu naukowców, zarówno przedstawicieli diagnostyki laboratoryjnej, jak i różnych dziedzin onkologii klinicznej, celowości wykonywania relatywnie prostych i tanich badań CRP. Ich wyniki mogą bowiem wносить istotne informacje, pomocne w kwalifikacji chorych do – w założeniu radykalnego – leczenia operacyjnego, jak i oceny rokowania chorych. Należy jednak zwrócić uwagę, że przy interpretacji wyników oznaczeń CRP u chorych na nowotwory konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności, ponieważ wiele czynników niezwiązanych z zasadniczą chorobą może mieć wpływ na jego stężenie; wzrost stężenia może być również efektem reakcji organizmu na metody stosowane w leczeniu chorych na nowotwory (27).

## Piśmiennictwo:

1. Balkwill F., Mantovani A.: Inflammation and cancer: back to Virchow? *The Lancet* 2001, 357, 539-545.
2. Dworak H. F.: Tumors: wounds that do not heal. *N. Engl. J. Med.* 1986, 352, 1775-1777.
3. Tisdale M. J.: The cancer cachexia: metabolic alternations and clinical manifestations. *Nutrition* 1997, 13, 1-7.
4. Argiles J. M., Alvarez B., Lopez-Soriano F. J.: The metabolic basis of cancer cachexia. *Med. Res. Rev.* 1997, 17, 477-498.
5. Aggarwal B. B., Shishodia S., Sandar S. K. et al.: Inflammation and cancer: How hot is the link. *Biochem. Pharmacol.* 2006, 72, 1605-1621.
6. Aggarwal B. B.: Signaling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat. Rev. Immunol.* 2003, 3, 745-756.
7. Castell J. V., Andus T., Kunz D. et al.: Interleukin 6. The major regulator of acute-phase protein synthesis in man and rat. *Ann. NY Acad. Sci.* 1989, 557, 87-99.
8. Pepys M. B.: C-reactive protein fifty years on. *The Lancet* 1981 March 21, 653-657.
9. Gewurz H.: Biology of C-reactive protein and the acute phase response. *Hosp. Prac.* 1982, 6, 67-67.
10. Pepys M. B., Hirschfield G. M.: C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* 2003, 111, 1805-1812.
11. Schultz D. R., Arnold P. I.: Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid A protein,  $\alpha$ 1-acid glycoprotein and fibrinogen. *Sem. Arthritis Rheumatism* 1990, 20, 129-147.
12. Steel D. M., Whitehead A, S.: The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol. Today* 1994, 15, 81-88.
13. Nozoe T., Matsumata T., Sugimachi K.: Preoperative elevation of serum C-reactive protein is related to unpaired immunity in patients with colorectal cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2000, 23, 263-266.
14. McMillan D. C., Canna K., McArdle C. S.: Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. *Br. J. Surg.* 2003, 90, 215-219.
15. Wigmore S. J., McMahon A. J., Sturgeon C. M., Fearon C. H.: Acute-phase protein response, survival and tumour recurrence in patients with colorectal cancer. *Br. J. Surg.* 2001, 88, 255-260.
16. Chung Y-C., Chang Y-F.: Protein correlates with survival in colorectal cancer patients but is not an independent prognostic indicator. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatology* 2003, 15, 369-373.
17. Nikiteas N. I., Tzanakis N., Gazouli M. et al.: Serum IL-6, TNF- $\alpha$  and CRP levels in Greek colorectal cancer patients: Prognostic implications. *World J. Gastroenterol.* 2005, 11, 1639-1643.
18. Goransson J., Jonsson S., Lason A.: Pre-operative plasma levels of C-reactive protein, albumin and various protease inhibitors for pre-operative assessment of operability and recurrence in cancer surgery. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1996, 22, 607-617.
19. Crumley A. B. C., McMillan D. C., McKernan M. et al.: An elevated C-reactive protein concentration, prior to surgery, predicts poor cancer-specific survival in patients undergoing resection for gastro-oesophageal cancer. *Br. J. Cancer* 2006, 94, 1568-1571.
20. Gockel I., Durksen K., Messow C. M., Junginger T.: Significance of preoperative C-reactive protein as a parameter of the perioperative course and long-term prognosis in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the oesophagus. *World J. Gastroenterol.* 2006, 12, 3746-3750.
21. Shimada H., Nabeya Y., Okazumi S-I. et al.: Elevation of pre-operative serum C-reactive protein level is related to poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *J. Surg. Oncol.* 2003, 83, 248-252.
22. Fujita T., Hara A., Yamazaki Y.: The value of acute-phase protein measurements after curative gastric cancer surgery. *Arch. Surg.* 1999, 134, 73-75.
23. Hashimoto K., Ikeda Y., Korenaga D. et al.: The impact of pre-operative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005, 103, 1856-1864.
24. James M. J., McGonigle N. C., McAnespie M. et al.: Plasma fibrinogen and serum C-reactive protein are associated with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006, 53, 97-101.
25. Ljungberg B., Grankvist K., Rasmuson T.: Serum interleukin-6 in relation to acute-phase reactants and survival in patients with renal cell carcinoma. *Eur. J. Cancer* 1997, 33, 1794-1798.
26. Stasik Z., Kulpa J.: Prealbumina jako wskaźnik odżywienia u chorych na nowotwory. *Diagn. Lab.* 2002, 38, 85-92.
27. Koc M., Taysi S., Sezen O., Bakan N.: Levels of some acute-phase proteins in the serum of patients with cancer during radiotherapy. *Biol. Pharm. Bull.* 2003, 26, 1494-1497.

**prof. dr hab. n. med. Jan Kanty Kulpa**  
**dr n. med. Zofia Stasik**

*Zakład Analityki i Biochemii Klinicznej*  
*Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie*  
*Oddział w Krakowie*

# WARTOŚĆ DIAGNOSTYCZNA OZNACZEŃ CRP W PEDIATRII

THE DIAGNOSTIC USEFULNESS OF C-REACTIVE PROTEIN IN PEDIATRIC PATIENTS

Joanna Anyszka, Teresa Jackowska

## Streszczenie

Białko C-reaktywne to nieswoisty marker stanu zapalnego, reagujący zarówno na czynniki infekcyjne, jak i inne czynniki prozapalne. Skrócenie czasu oznaczania CRP do kilku minut, niski koszt badania, a także niewielka objętość surowicy, a nawet krwi pełnej w sposób istotny wpłynęły na jego przydatność diagnostyczną, szczególnie w stanach nagłych, również u dzieci.

## Słowa kluczowe

Białko C-reaktywne, CRP, reakcja ostrej fazy, pacjenci pediatryczni.

## Summary

C-reactive protein is a non-specific inflammatory marker, reacting as well to bacterial infection as to other proinflammatory factors. New techniques enable to get laboratory results of CRP level within few minutes, using minimal volume of serum or full blood what have increased its diagnostic value, which is especially important in emergencies including pediatric patients.

## Keywords

C-reactive protein, CRP, acute phase reaction, pediatric patients.

Reakcja ostrej fazy jest to wczesny i nieswoisty odczyn organizmu na działanie niekorzystnych czynników, takich jak zakażenie, zapalenie, uraz, rozrost nowotworowy czy niedokrwienie tkanek prowadzące do martwicy. W przebiegu tej reakcji dochodzi do szeregu zmian biochemicznych, metabolicznych i immunologicznych oraz aktywacji niektórych białek osoczowych, co ma na celu przywrócenie homeostazy ustroju poprzez stymulację procesów naprawczych i odtwórczych, oddziaływanie immunosupresyjne na limfocyty T i B oraz hamowanie aktywności enzymów proteolitycznych. Na szczególną uwagę zasługuje białko C-reaktywne – CRP, po raz pierwszy opisane w roku 1930 przez Tilleta i Francisa w Laboratorium Bakteriologicznym Instytutu Rockefellera w Nowym Jorku. Białko to odkryto podczas prac nad układową reakcją zapalną towarzyszącą zapaleniu płuc. Zaobserwowano, że pewna frakcja somatycznych polisacharydów, określona początkowo jako frakcja C, ulegała precypitacji w reakcji z surowicą

pacjentów, będących w ostrej fazie schorzenia. Scharakteryzowano ją jako substancję C-reaktywną, czyli białko wykazujące właściwości antygenowe (1).

Białko C-reaktywne (CRP) jest syntetyzowane głównie przez hepatocyty i komórki Browicza-Kupffera. Opisanano także jego ekspresję w neuronach, monocytach i limfocytach. Głównymi stymulatorami syntezy są cytokiny, m.in. interleukina 1 oraz 6 (IL) i czynnik martwicy nowotworu – TNF. Interleukina 6 drogą fosforylacji czynnika transkrypcyjnego aktywuje gen odpowiedzialny za syntezę CRP.

Cząsteczka CRP składa się z pięciu identycznych podjednostek polipeptydowych, połączonych wiązaniami niekowalencyjnymi (konfiguracja dyskoidalna) z zachowaniem cyklicznej symetrii pentamerycznej. Masa cząsteczkowa CRP wynosi około 120 kDa. Podjednostki CRP mają zwykle kształt kulisty, tworzą pierścień zbliżony kształtem do pięciokąta o boku 10 nm. Łańcuch elementarny polipeptydu ma masę cząsteczkową

około 21 kDa i jest zbudowany ze 187 aminokwasów. Cechą charakterystyczną CRP jest wiązanie różnych ligandów w reakcjach zarówno zależnych, jak i niezależnych od obecności jonów wapnia. Występowanie w środowisku jonów wapnia gwarantuje wiązanie CRP do fosfocholiny, wchodzącej w skład fosfolipidów wielu błon biologicznych czy polisacharydów bakteryjnych. Taka właściwość CRP pozwala na sprawowanie jego głównej biologicznej funkcji, jaką jest zdolność do opsonizacji cząsteczek powierzchniowych drobnoustrojów i uszkodzonych komórek gospodarza oraz pośredniczenia w procesie ich eliminacji przez aktywację układu dopełniacza i komórek żernych (1).

CRP jest jednym z najbardziej czułych czynników ostrej fazy, a jego stężenie w surowicy może być zwiększone kilkaset, nawet do 2000 razy. Wzrost jest znacznie wyższy w zakażeniach bakteryjnych niż wirusowych, aczkolwiek w zakażeniu wirusem grypy może osiągać wartości powyżej 100 mg/l. Stężenie CRP na ogół jest proporcjonalne do nasilenia stopnia uszkodzenia tkanki, jednak ze względu na to, że jest czynnikiem nieswoistym, jego wartości nie mogą być interpretowane w oderwaniu od innych objawów, w tym głównie klinicznych.

Wydzielanie CRP rozpoczyna się 4-6 godz. po stymulacji i osiąga najwyższe stężenie w ciągu następnych 36-48 godz. Biologiczny okres półtrwania CRP wynosi około 19 godzin, a po ustąpieniu czynnika stymulującego, jego stężenie obniża się; dziennie o około 50%. Białko C-reaktywne w normalnych warunkach jest obecne w surowicy w śladowych ilościach i dopiero wartości powyżej 10-15 mg/l mogą być uznane za typowe dla ostrej fazy. Jego fizjologiczne podwyższenie można obserwować w przebiegu niepowikłanej ciąży, a także u osób przebywających w górach. We krwi pępowinowej stężenia CRP są niskie, poniżej 1 mg/l, mogą jednak istotnie wzrastać przy infekcji wewnątrzmacicznej (1).

Dostępne obecnie metody oznaczeń CRP (głównie immunoturbidymetryczne) umożliwiają oznaczenie bardzo niskich stężeń, które mają znaczenie głównie jako czynnik ryzyka miażdżycy (tzw. hsCRP). Możliwe są także oznaczenia w pełnej krwi (w tym również włośniczkowej), wykonywane łącznie z morfologią, co ma szczególne znaczenie w badaniach dla potrzeb pediatrii. Nie bez znaczenia jest fakt, że wyniki w pełnej krwi są dostępne w ciągu kilku minut, a w surowicy w przypadkach nagłych w ciągu kilkudziesięciu minut. Od lat prowadzone są badania dotyczące wartości diagnostycznej białka CRP i jego przydatności w rozpoznaniu, różnicowaniu, a także w monitorowaniu leczenia wielu schorzeń tak u dorosłych, jak i u dzieci. Wzrost stężenia białka C-reaktywnego jest dowodem obecności procesu uszkodzającego. Należy jednak pamiętać, że tak jak inne białka ostrej fazy, jest to parametr o niedostatecznej swoistości, który może reagować zarówno na czynniki infekcyjne, jak i inne czynniki prozapalne. Pozytywnym zjawiskiem jest normalizacja stężenia CRP, co stanowi wykładnik powrotu pacjenta do zdrowia (2).

Wielu autorów podkreśla dużą przydatność CRP w różnicowaniu przyczyn chorób infekcyjnych (2) i we wczesnym rozpoznawaniu ciężkich inwazyjnych chorób bakteryjnych (3). Szczególnie wyraźne zwiększenie stężenia CRP następuje w tych stanach zapalnych, które przebiegają z martwicą tkanek, a także w cukrzycy i w otyłości. U młodych cukrzyków w kwasicy ketonowej obserwowano również podwyższenie stężenia CRP, wykazujące dodatnią korelację z IL-6 i TNF- $\alpha$ , bez obecności infekcji. Z tego można wnioskować, że SIRS (systemic respiratory syndrom) może towarzyszyć kwasicy i przebiegać z nieinfekcyjnym podwyższeniem stężenia CRP i cytokin prozapalnych (4).

Oznaczanie CRP okazało się także przydatne w diagnostyce infekcji u noworodków. Wiadomo, że poród fizjologiczny powoduje u matki wzrost stężenia CRP,

które normalizuje się do 72 godzin. Wyraźny wzrost stężenia CRP zaobserwowano u kobiet w ciąży o wysokim ryzyku porodu przedwczesnego, co może być związane z przewlekłym stanem zapalnym oraz otyłością (5). CRP znalazło również szerokie zastosowanie jako czynnik ryzyka infekcji w przypadkach przedwczesnego odejścia wód płodowych.

W pierwszych trzech dobach życia noworodka wzrost CRP we krwi jest wynikiem odpowiedzi organizmu na urodzenie się, a nie dowodem procesu zapalnego (1, 6). Poród stymuluje uwalnianie u noworodka cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6) oraz białek ostrej fazy w tym CRP. Dlatego jednorazowe oznaczenie CRP ma ograniczoną wartość, natomiast wzrost stężenia CRP w kolejnych badaniach jest istotnym czynnikiem predykcyjnym toczącego się zakażenia (7). Oznaczania CRP równocześnie z innymi białkami ostrej fazy, takimi jak elastaza neutrofilii czy  $\alpha$ -1-antytrypsyna, stanowi dodatkowy marker zakażenia (8).

Ostatnio wiele badań jest poświęconych ocenie relacji pomiędzy CRP a nowym markerem zakażeń bakteryjnych, jakim jest prokalcytonina. W badaniach przeprowadzonych u 408 dzieci w wieku od 7 dni do 36 miesięcy, które zgłosiły się do izby przyjęć z gorączką bez ewidentnej przyczyny, wykazano przydatność obu parametrów w prognozowaniu nasilonej infekcji bakteryjnej. Wartość CRP i prokalcytoniny była wyższa niż liczba leukocytów i granulocytów obojętnochłonnych (9). Istotnym problemem jest również różnicowanie infekcji bakteryjnych od niebakteryjnych, szczególnie w przypadkach zapaleń płuc u dzieci. Flood i wsp. przeprowadzili metaanalizę na podstawie 8 opracowań dotyczących 1230 dzieci w wieku od 1 miesiąca do 18 lat. Pacjenci z bakteryjnym zapaleniem płuc mieli większe prawdopodobieństwo stężeń CRP przewyższających wartości 40-60mg/l (10).

Oznaczanie niskich stężeń tzw. hs-CRP jest przydatne w ocenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Zgodnie z aktualną klasyfikacją uwzględniającą stężenie CRP wyróżnia się grupy ryzyka niskiego (<1 mg/l), średniego (1-3 mg/l) i wysokiego (>3 mg/l). Osoby, mające podwyższone stężenie CRP, obarczone są około 2-krotnie wyższym ryzykiem udaru lub choroby naczyń obwodowych oraz około 3-krotnie wyższym ryzykiem zawału serca.

Nie ma dowodów na zwiększenie szans przeżycia pacjentów czy też obniżenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych przy spadku stężenia CRP. Wiadomo natomiast, że zmiana stylu życia może modyfikować stężenie CRP we krwi. Stwierdzono, że otyłość, palenie tytoniu, cukrzyca czy nieaktywny tryb życia są związane z podwyższonym stężeniem CRP. Dane te dotyczą nie tylko dorosłych, ale również dzieci. U dzieci otyłych stwierdzono w badaniach wyższe stężenie CRP, triglicerydów i TNF- $\alpha$ , które istotnie się obniżało wraz ze spadkiem masy ciała (11).

Warto podkreślić także aktywność prozakrzepową białka C-reaktywnego. Polega ona na hamowaniu procesu uwalniania tlenku azotu (NO) i prostacykliny (PGI<sub>2</sub>) ze śródbłonna, co sprzyja powstawaniu zapalenia i tworzeniu zakrzepów (12). Dalsze badania in vitro nad wpływem CRP na białka układu hemostazy pokazują, że inkubacja komórek śródbłonna z CRP skutkuje obniżaniem stężenia i aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) (13) oraz wzrostem aktywności inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1) (14). Mechanizmy tych zmian nie są dobrze znane. Wiadomo jedynie, że regulacja aktywności t-PA przez CRP opiera się na produkcji prozapalnych cytokin IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$ .

Białko C-reaktywne wprawdzie nie jest parametrem swoistym, ale wykazuje dużą swoistość w diagnostyce dolegliwości kostno-stawowych czy chorób tkanki łącznej. Już we wczesnych latach 80. porównano zaawansowanie stadiów klinicznych reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) z odpowiednio podwyższającymi się średnimi stężeniami CRP. Kolejne lata przy-

niosły wiele badań nad zastosowaniem oznaczania CRP w charakterystyce i monitorowaniu chorób reumatycznych. Udowodniono, że podwyższone stężenie białka C-reaktywnego ma większą wartość kliniczną niż przyspieszenie OB czy podwyższona leukocytoza. Dostępność i cena oznaczenia CRP decyduje o jego przewadze nad badaniem stężenia cytokin, dlatego też badanie CRP jest wykorzystywane do monitorowania efektów leczenia oraz służy do kontroli progresji zmian radiologicznych, stanowiąc istotny wskaźnik prognostyczny (15).

Niezwykle przydatne jest badanie stężenia CRP w diagnostyce i terapii chorób rozrostowych zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Wzrost stężenia CRP stwierdza się w wielu nowotworach, w tym raka piersi, płuc, jajnika, przetyku, a także chłoniaków. W przypadku procesu nowotworowego stężenie CRP nie powraca do wartości prawidłowych tak szybko jak w stanach zapalnych, co wynika z tworzenia się ognisk martwicy guza powstałych po leczeniu chemicznym lub napromienianiu. Zwiększone stężenie CRP koreluje ze wzrostem zaawansowania klinicznego oraz wznową procesu nowotworowego. Niektórzy badacze przypisują podwyższonemu stężeniu CRP wartość prognostyczną (16).

Zwraca się również uwagę na wzrost stężenia CRP w surowicy w obturacyjnym bezdechu podczas snu (OBPS). Powtarzająca się hipoksja w OBPS może spo-

wodować zwiększone wydzielanie prozapalnych cytokin, jak IL-6 i TNF- $\alpha$ , co dalej prowadzi do podwyższenia poziomu CRP w surowicy.

Wykorzystanie oznaczeń CRP w schorzeniach stomatologicznych jest przedmiotem badań od wielu lat. Prace dotyczyły głównie chorób przyzębia oraz operacji stomatologicznych. Jednak w chwili obecnej brak jest jednoznacznych wyników. Wydaje się, że uszkodzona przez proces zapalny miazga jest niewspółmiernie słabym stymulatorem produkcji białek ostrej fazy w porównaniu ze schorzeniami ogólnoustrojowymi. Struktura mikronaczyniowa miazgi i obecność otaczających ją tkanek twardych tłumaczą niewielkie tylko podwyższenie stężeń CRP. Zauważono jednak, że wzrost poziomu CRP świadczy o toczącym się procesie naprawczym miazgi zmienionej zgorzelinowo (17).

Stężenie CRP nie tylko służy jako marker stanu zapalnego, ale również jest przydatne do interpretacji innych badań laboratoryjnych, których wyniki ulegają wpływowi ostrej fazy. Przykładem mogą być badania w kierunku niedoboru żelaza, często spotykanego w pediatrii. Przy współistniejącej infekcji nawet niewielkiego stopnia, przy istniejącym niedoborze żelaza można oczekiwać obniżonego stężenia transferyny (tzw. ujemne białko ostrej fazy) i prawidłowego stężenia ferrytyny (dodatnie białko ostrej fazy), co jest oczywiście sprzeczne z wynikami typowymi dla niedoboru.

## Piśmiennictwo:

1. Burtis A., Ashwood E., Bruns D. (red): Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Elsevier Saunders 2006.
2. Friedman-Gruszczńska J.: Ocena przydatności klinicznej oznaczenia białka CRP w chorobach infekcyjnych u dzieci. *Ped. Pol.* 2008, 83, 49-53.
3. Weitkamp J. H., Aschner J. L.: Przydatność diagnostyczna białka C-reaktywnego (CRP) w ocenie posocznicy u noworodka. *Pediatrics po Dyplomie* 2007, 11, 5.
4. Dalton R. R., Hoffman W.H., Passmore G. G, Martin L. A.: Plasma C-reactive protein levels in severe diabetic ketoacidosis. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2003, 33, 435-442.
5. Tjoa M. L., van Vugt J. M., Go A. T. i wsp.: Elevated C-reactive protein levels during first trimester of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J. Reprod. Immunol.* 2003, 59, 29-37.
6. Marchini G., Berggren V., Djlali-Merzoug R., Hansson L.-O.: The birth process initiates an acute phase reaction in the fetus newborn infant. *Acta Paediat.* 2000, 89, 1082-1086.
7. Hengst J. M.: The role of C-reactive protein in the evaluation management of infants with suspected sepsis. *Adv. Neonatal Care* 2003, 3, 3-13.
8. Szymczak E., Laskowska-Klita T, Helwich E. i wsp.: Ocena przydatności oznaczania białek ostrej fazy we wczesnym rozpoznawaniu zakażeń bakteryjnych u noworodków urodzonych przedwcześnie. *Ped. Pol.* 2000,1, 63-69.
9. Andreola B., Bressan S., Callegaro S. et al.: Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the Emergency Department. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2007, 26, 672-677.
10. Flood R., Badic J., Aronoff S.: The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2008, 27, 95-99.
11. Reineher T., Stoffel-Wagner B., Roth C. L., Andler W.: High sensitivity C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha and cardiovascular risk factors before and after weight loss in obese children. *Metabolism* 2005, 54,1155-61.
12. Venugopal S. K., Devaraj S., Yuhanna I. et al.: Demonstration that C-reactive protein decreases iNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002, 106, 1439-1441.
13. Singh U., Devaraj S., Jialal I.: C-reactive protein decreases tissue plasminogen activator activity in human aortic endothelial cells: evidence that C-reactive protein is a procoagulant. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005, 25, 2216-21.
14. Devaraj S., Xu D. Y., Jialal I.: C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003, 107, 398-404.
15. Kaufman J i wsp.: Hydroxypyridinium collagen crosslinks in serum urine, synovial tissue in patient with rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis. *Rheumatology* 2003, 42, 314-320.
16. Wong V. K., Malik H. Z., Hamady Z. Z. et al.: C-reactive protein as a predictor of prognosis following curative resection for colorectal liver metastases. *Br. J. Cancer* 2007, 96, 222-225.
17. Proctor M. E., Turner D. W., Kamiński E. J. et al.: Determination and relationship of C-reactive protein in human dental pulps and in serum. *J. Endod.* 1991, 17, 265-270.

**lek. med. Joanna Anyszka**

*Klinika Pediatrii*

*Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie*

**dr hab. n. med. Teresa Jackowska**

*Kierownik Kliniki Pediatrii CMKP w Warszawie*



# WCZESNA IDENTYFIKACJA INFEKCJI NABITYCH NA ODDZIAŁACH INTENSYWNEJ TERAPII NA PODSTAWIE MONITOROWANIA STĘŻENIA BIAŁKA CRP: BADANIE PROSPEKTYWNE\*

EARLY IDENTIFICATION OF INTENSIVE CARE UNIT-ACQUIRED INFECTIONS WITH DAILY MONITORING

OF C-REACTIVE PROTEIN: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY\*

Pedro Povoá, L. Coelho, E. Almeida i inni

## Streszczenie

Objawy sepsy są typowe, ale mało swoiste dla infekcji. Naszym celem było ustalenie roli białka CRP, ciepłoty ciała i leukocytozy we wczesnej identyfikacji zakażeń nabytych na oddziałach intensywnej terapii (OIT).

Badanie prospektywne objęło pacjentów OIT po minimum 72-godzinny pobycie w szpitalu. Zostali oni podzieleni na dwie grupy ze względu na obecność zakażenia; zakażenie stwierdzono u 35 pacjentów, zaś niezakażonych było 28 osób. Pacjenci z zakażeniem mieli udokumentowany fakt nabycia infekcji na OIT i nie otrzymywali antybiotyków przez przynajmniej 5 dni przed postawieniem rozpoznania. Pacjenci niezakażeni nie otrzymywali antybiotyków i zostali wypisani z OIT.

Analizie poddano progresję CRP, temperatury oraz leukocytozy przez 5 dni przed postawieniem rozpoznania u osób zakażonych lub wypisanych z OIT; ten dzień w badaniu określono jako dzień 0 (zero).

Badanych podzielono na 4 grupy w zależności od wartości odcięcia dla CRP, która jest równa 8,7 mg/dl dla zdiagnozowanych zakażeń. I tak do grupy A zostali przypisani pacjenci, u których w dniu 0 CRP było wyższe niż 8,7 mg/dl i w poprzednich dniach przynajmniej raz jego wartość była poniżej wartości odcięcia; w grupie B CRP zawsze było wyższe niż 8,7 mg/dl; w grupie C w dniu 0 CRP miało wartość mniejszą lub równą 8,7 mg/dl, a w ciągu 5 poprzednich dni przynajmniej raz wynosiło powyżej wartości odcięcia; w grupie D CRP było zawsze niższe lub równe 8,7 mg/dl.

Wyniki. CRP oraz temperatura wykazały znaczący wzrost wartości u pacjentów zakażonych, podczas gdy u niezakażonych wartości te były prawie niezmienione ( $P < 0,001$  i  $P < 0,001$ ).

Obszar pod krzywą dla maksymalnej różnicy CPR mierzonego codziennie wynosił 0,86 (przedział ufności 95%: 0,752-0,933).

Maksymalna różnica dla CRP mierzonego codziennie większa niż 4,1 mg/dl była dobrym wskaźnikiem predykcyjnym zakażenia (czułość 92,1%, swoistość 71,4%), co w połączeniu z wartością CRP powyżej 8,7 mg/dl dawało wzrost swoistości do 82,1% (czułość 92,1%).

Zakażenie zostało zdiagnozowane u 92% pacjentów z grupy A, u 90% pacjentów z grupy B i tylko u dwóch pacjentów z grupy C i D ( $P < 0,001$ ).

Wnioski. Charakterystyczne zmiany oznaczanych codziennie stężeń CRP mogą być użyteczne w prognozowaniu zakażeń nabytych na oddziałach intensywnej terapii. U pacjentów, wykazujących zmiany CRP z dnia na dzień powyżej 4,1 mg/dl i stężenie CRP powyżej 8,7 mg/dl, ryzyko infekcji wynosiło 88%.

## Wstęp

Zakażenia szpitalne stanowią narastającą przyczynę zachorowalności i śmiertelności (1) szczególnie wśród pacjentów w stanie krytycznym (2, 3). Na oddziałach intensywnej opieki (OIT) klinicyści muszą odpowiedzieć na dwa pytania: czy u pacjenta stwierdza się zakażenie, a jeżeli tak, to czy stosowana antybiotykoterapia przyniesie oczekiwane skutki. Sepsa jest definiowana jako odpowiedź gospodar-

stwa na toczącą się infekcję, która charakteryzuje się wystąpieniem typowych objawów klinicznych, takich jak podwyższona temperatura ciała, przyspieszony oddech i podwyższona leukocytoza (4, 5). Objawy te są typowe, ale mało swoiste dla infekcji i mogą występować w wielu innych stanach chorobowych (6, 7), a także mogą być wywołane przez powszechnie dostępne leki czy narkotyki (8).

\* *Critical Care* 2006, 10, 2 (tłumaczenie wersji dostępnej na: <http://ccforum.com/content/10/2/R63>)

Niezastosowanie odpowiedniego leczenia w zakażeniach bakteryjnych może być przyczyną poważnych powikłań, natomiast wprowadzenie antybiotyków u pacjentów bez infekcji jest mało efektywne, podnosi koszty leczenia i zwiększa ryzyko wystąpienia oporności bakterii na antybiotyki. Rozwijająca się wiedza na temat toczącego się kaskadowo procesu zapalnego pozwoliła na głębsze zrozumienie tematu i dostarczyła informacji o mediatorach tego procesu, które w połączeniu z klinicznymi objawami mogą być przydatnymi wskaźnikami zakażenia.

Białko CRP (C-reactive protein) jako jeden z tych mediatorów jest prawdopodobnie najpowszechniej wykorzystywanym obecnie markerem infekcji (10-12).

CRP jest białkiem ostrej fazy, które w procesie ewolucji kręgowców występuje w formie niezmienionej, co sugeruje jego istotną rolę w procesach odpowiedzi immunologicznej (13). Jest ono syntetyzowane głównie w wątrobie pod wpływem IL-6, a jego działanie polega między innymi na wiązaniu się z polisacharydami patogenów, co inicjuje fagocytozę (14).

Szereg przeprowadzonych badań sugeruje przydatność oznaczeń CRP tak w rozpoznawaniu zakażeń (10), jak i monitorowaniu odpowiedzi na terapię antybiotykową (12, 15).

Pomiar CRP jest szybkim, odtwarzalnym oraz niedrogim testem. Celem prezentowanej pracy było ustalenie przydatności dziennego pomiaru CRP oraz oszacowanie wartości poszczególnych typów zmian CRP dla wczesnej identyfikacji zakażeń nabytych na OIT w porównaniu z powszechnie wykorzystywanymi wskaźnikami, takimi jak ciepota ciała i leukocytoza.

## **Materiały i metody**

Badanie zostało przeprowadzone w ośmiotóżkowym Oddziale Intensywnej Terapii szpitala Garcia de Orta w Almadzie w Portugalii, do którego pacjenci są przy-

mowani zarówno z pozostałych oddziałów tego szpitala, jak i z innych szpitali. Badaniem objęto dorosłych pacjentów (powyżej 18 lat) przyjętych na OIT w okresie od października 2001 do grudnia 2002 r. i przebywających tam minimum 72 godziny. Pacjenci trafiający na OIT wielokrotnie mieli zarejestrowany tylko pierwszy pobyt. Komisja etyczna szpitala Garcia de Orta zaakceptowała warunki przedstawionego projektu badań. Zebrane dane obejmowały rozpoznanie przy przyjęciu, historię choroby przed przyjęciem, ogólne cechy kliniczne, a także system punktowy (score) SIRS (4), APACHE II (16), SOFA (17).

Stężenie CRP oraz leukocytoza były oznaczane przy przyjęciu na oddział i codziennie do czasu wypisu lub zgonu pacjenta. Temperatura była mierzona co godzinę, a wartości maksymalne uzyskane w ciągu dnia były odznaczane i rejestrowane. Pacjenci byli badani codziennie w kierunku ewentualnego wykazania klinicznych objawów infekcji i w przypadku jakichkolwiek podejrzeń wysyłano próbki na badanie mikrobiologiczne.

Pacjenci uczestniczący w badaniu zostali podzieleni na zakażonych i niezakażonych, zakażeni natomiast, zgodnie z zaleceniami CDC (Center of Disease Control, 18), również zostali przydzieleni do dwóch grup: w pierwszej znaleźli się pacjenci z dodatnim wynikiem posiewu badania mikrobiologicznego, a w drugiej ci, którzy nie otrzymywali terapii antybiotykowej przez przynajmniej pięć dni przed postawieniem rozpoznania.

Niezakażeni pacjenci nie wykazywali żadnych klinicznych ani mikrobiologicznych oznak zakażenia, nie przyjmowali antybiotyków i zostali wypisani z oddziału.

Dla celów analizy jako dzień 0 u pacjentów zakażonych określono dzień uzyskania dodatniego wyniku posiewu, natomiast u niezakażonych – dzień wypisu z oddziału. Próbkę krwi tętniczej były pobierane przy przyjęciu i w kolejnych dniach o godzinie 7.00. Stężenie CRP było oznaczane metodą immunoturbi-

Tabela I. Charakterystyka demograficzna.

	NIEZAKAŻENI (n=28)	ZAKAŻENI (n=35)	P
Wiek	50,6 ± 21,9	62,2 ± 13,3	0,05
Płeć	13/15	24/11	0,08
APACHE II score*	17,3 ± 9,3	20,5 ± 6,1	0,11
Rozpoznanie wstępne - rodzaj zmian			
Oddechowe	4	11	0,063
Sercowo-naczyniowe	8	7	
Neurologiczne	6	3	
Chirurgiczne	1	5	
Urazy	3	7	
Położnicze	4		
Inne	2	2	
Pierwotne źródło infekcji			
Układ oddechowy		20	
Krew		11	
Układ pokarmowy		3	
Skóra i tkanki miękkie		1	
SOFA score*, dzień 0	3,0 ± 1,7	6,3 ± 2,9	< 0,001
CRP dzień 0 mediana	3,0 (4,5)	16,6 (9,1)	< 0,001

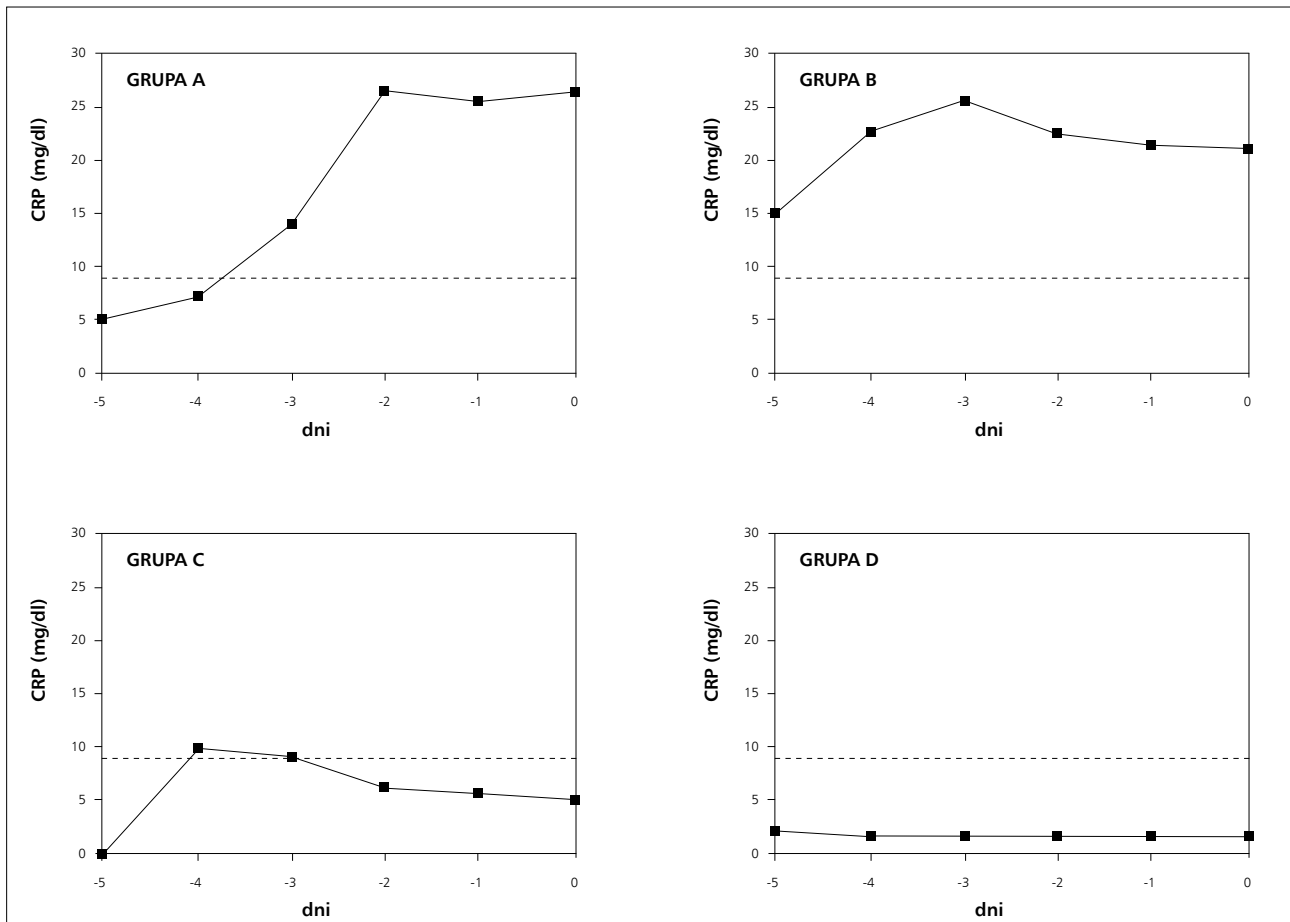
\*APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score; SOFA – Sequential Organ Failure Assessment. Póvoa *et al. Critical Care* 2006, 10.

dymetryczną (Tina-quant CRP; Roche Diagnostics). Precyzja pomiaru została wyliczona na podstawie oznaczeń w serii i między seriami; współczynnik zmienności < 7%, czułość metody 0,1 mg/dl, granica wykrywalności 0,3 mg/dl. Dodatkowo oznaczono kilka zmiennych: maksymalne dzienne CRP, zmiany temperatury ciała i leukocytozy (wyliczone na podstawie największych bezwzględnych różnic z kolejnych dni) oraz ΔCRP (wyliczone z różnicy pomiędzy stężeniem z dnia 0, a najniższą wartością CRP).

Zdefiniowano cztery typy zmian dla CRP przed postawieniem rozpoznania lub przed wypisem (ryc. 1) biorąc za podstawę punkt odcięcia, który dla infekcji wynosił 8,7 mg/dl (19).

- Grupa A – w dniu 0 stężenie CRP wyższe niż 8,7 mg/dl, a w poprzednich dniach przynajmniej raz poniżej wartości odcięcia.
- Grupa B – stężenie CRP zawsze wyższe niż 8,7 mg/dl.
- Grupa C – stężenie CRP w dniu 0 niższe lub równe 8,7 mg/dl, a w poprzednich dniach przynajmniej raz wyższe od wartości odcięcia.
- Grupa D – stężenie CRP zawsze niższe lub równe 8,7 mg/dl.

Przebieg zmian stężenia CRP, temperatury, leukocytozy i punktacji SOFA od 5. dnia przed postawieniem diagnozy do dnia 0 był analizowany w odniesieniu do pacjentów z zakażeniem i bez zakażenia. Pacjenci byli również rozpatrywani retrospektywnie



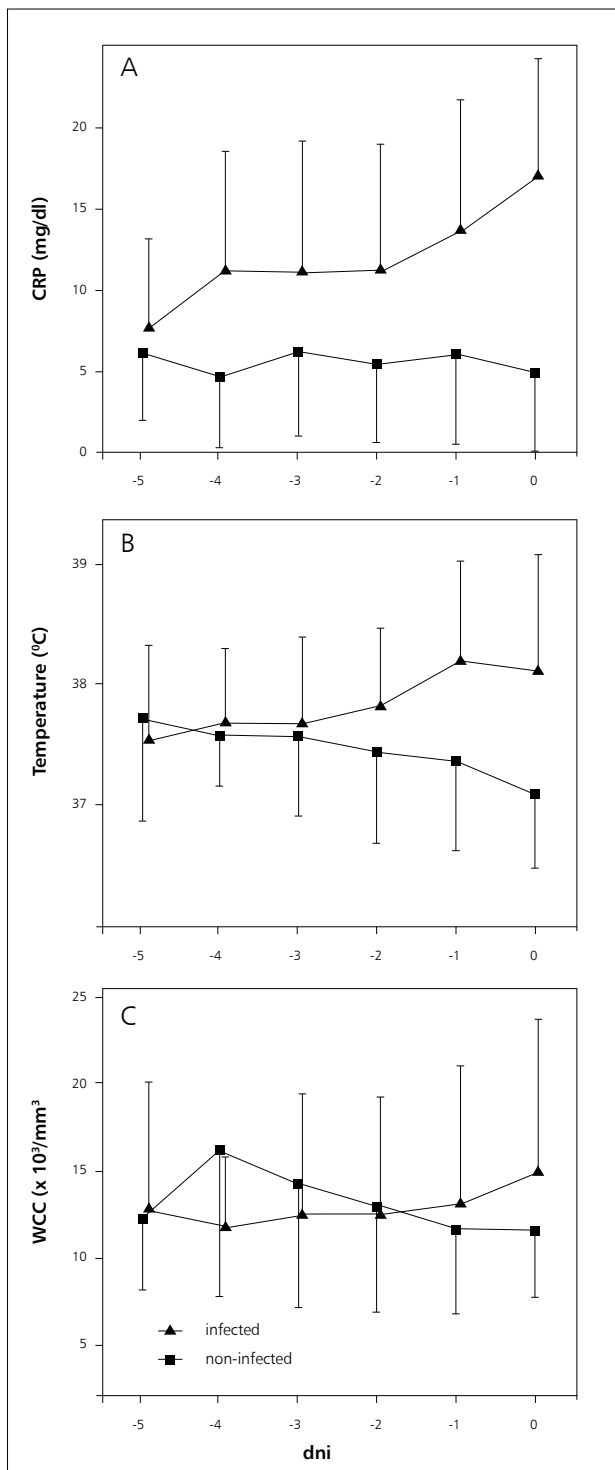
**Rys. 1.** Grupy pacjentów A, B, C i D w zależności od wartości CRP w okresie od 5. dnia przed diagnozą w kierunku zakażenia do momentu diagnozy (dzień diagnozy jest dniem 0). Opis grup A-D w tekście. Linia przerywana – wartość odcięcia dla CRP równa 8,7 mg/dl dla zdiagnozowanych zakażeń.

w zależności od indywidualnego przebiegu zmian stężeń CRP z uwzględnieniem objawów klinicznych.

### Analiza statystyczna

Wyniki zostały przedstawione jako wartości średnie z uwzględnieniem standardowego odchylenia. Do oceny różnic pomiędzy dwiema głównymi grupami użyto testu t-Student oraz testu U Mann-Whitney'a, a także  $\chi^2$ . Analiza zmian w czasie została wykonana przy użyciu modelu liniowego analizy jednoczynnikowej. Krzywe ROC zostały wykreślone dla maksymalnego dziennego CRP, temperatury i leukocytozy oraz  $\Delta$ CRP, a ich wartość została oszacowana poprzez wyliczenie

powierzchni pod krzywą (AUC) z założeniem, że wartość diagnostyczna badania jest nieistotna w przypadku  $AUC < 0,75$  (20). W przypadku istotności statystycznej w analizie jednoczynnikowej ( $P < 0,05$ ) i przy ilorazie szans (odds ratio) większym niż 1,2 zastosowano analizę wieloczynnikową w celu określenia najlepszych wskaźników prognostycznych infekcji spośród następujących parametrów: maksymalne stężenie CRP, zmiany temperatury ciała i leukocytozy,  $\Delta$ CRP, wiek, płeć, APACHE II i rozpoznanie wstępne przy przyjęciu. Sprawdzono współczynniki współkorelacji liniowej. Wykorzystano również test zgodności dopasowania (goodness-of-fit) Homer-Lemenshow. Obliczenia statystyczne wykonano przy użyciu oprogramowania SPSS wersja 10.



**Rys. 2.** CRP (A), temperatura (B), leukocytoza (C) przed rozpoznaniem infekcji lub wypisem. Zależna od czasu (od -5. do 0 dnia) analiza CRP, temperatury, leukocytozy (średnia  $\pm$  SD) pacjentów zakażonych i niezakażonych. Przebieg CRP i temperatury dzielą pacjentów na zakażonych i niezakażonych ( $P < 0,001$  i  $P < 0,001$ ). Pomimo że różnice w wartościach zależnych od czasu dla oznaczeń leukocytozy były znaczące ( $P = 0,005$ ), przebieg zmian był nieprzewidywalny zarówno dla pacjentów z zakażeniem, jak i dla pacjentów bez zakażenia.

## Wyniki

Podczas trwania badań na Oddział Intensywnej Terapii przyjęto 260 pacjentów, z których 181 (69,6%) przebywało na nim przez 72 godziny lub dłużej, 32 pacjentów z tej grupy nie otrzymywało antybiotykoterapii podczas pobytu na OIT. 28 pacjentów z tych 32 zostało wypisanych (grupa niezakażonych). Udokumentowanych przypadków zakażeń nabytych na oddziałach OIT u pacjentów, nie otrzymujących antybiotykoterapii przez przynajmniej 5 dni, było 35 (19,3%); stanowią oni grupę zakażoną (tabela I). Pozostałych 114 pacjentów zostało wyłączone z końcowych badań.

Liczba dni bez antybiotyków przed postawieniem rozpoznania u pacjentów zakażonych wynosiła  $6,7 \pm 2,9$ , a pobyt pacjentów niezakażonych wynosił  $5,7 \pm 3,5$  dnia ( $P = 0,055$ ).

Zakażenie w 97% wywołane było przez bakterie, w dwóch przypadkach wyizolowano więcej niż jeden patogen.

Mediana stężeń CRP w dniu 0 u pacjentów zakażonych wynosiła 16,6 (9,1) mg/dl, a u niezakażonych 3 (4,5) mg/dl ( $P < 0,001$ ). Temperatura u pacjentów zakażonych była również znacząco wyższa niż w grupie osób niezakażonych i wynosiła odpowiednio  $38,1 \pm 1,0^\circ\text{C}$  i  $37,1 \pm 0,6^\circ\text{C}$  ( $P < 0,001$ ). Leukocytoza w obu grupach miała wartości podobne ( $15 \pm 8,6 \times 10^3/\text{mm}^3$  i  $11,7 \pm 4 \times 10^3/\text{mm}^3$ ,  $P < 0,496$ ).

Zależna od czasu analiza stężeń CRP (ryc. 2) podczas 5 dni przed postawieniem rozpoznania wykazywała stały i znaczący (ponaddwukrotny) wzrost u pacjentów zakażonych, podczas gdy u pacjentów niezakażonych poziom CRP był prawie niezmienny ( $P < 0,001$ ). W tym czasie temperatura u osób zakażonych znacząco wzrosła, natomiast u pacjentów niezakażonych nieznacznie spadła ( $P < 0,001$ ). W analizie zależnej od czasu war-

tości leukocytozy wykazały znaczące różnice między pacjentami zakażonymi i niezakażonymi ( $P < 0,005$ ). Wartości leukocytozy pacjentów zakażonych i niezakażonych między -5. a 0 dniem nie były znacząco różne i wahały się od  $12,9 \pm 6,9$  do  $15 \pm 8,6 \times 10^3/\text{mm}^3$  ( $P = 0,779$ ).

AUC dla maksymalnego dziennego stężenia CRP wynosiło 0,86 (95% przedział ufności: 0,752-0,933). Wzrost stężenia CRP  $> 4,1 \text{ mg/dl}$  stał się markerem prognozującym wystąpienie zakażenia z czułością 92,1% i swoistością 71,4% (dodatni współczynnik prawdopodobieństwa 3,22; ujemny współczynnik prawdopodobieństwa 0,11). AUC dla maksymalnej dziennej temperatury i zmian leukocytozy wynosiły odpowiednio  $< 0,75$  (95% przedział ufności: 0,616-0,839) i 0,668 (95% przedział ufności: 0,541-0,779).

AUC dla  $\Delta\text{CRP}$  wyniosło 0,879 (95% przedział ufności: 0,775-0,946).  $\Delta\text{CRP} > 5 \text{ mg/dl}$  okazało się markerem prawdopodobieństwa rozwoju zakażenia z czułością 81,6% i swoistością 89,3% (dodatni współczynnik prawdopodobieństwa 7,61; ujemny 0,21).

Z ośmiu zmiennych (maksymalne dzienne CRP, zmiany temperatury i leukocytozy,  $\Delta\text{CRP}$ , wiek, płeć, APACHE II i rozpoznanie przy przyjęciu) tylko cztery pierwsze (maksymalne dzienne CRP, zmiany temperatury i leukocytozy oraz  $\Delta\text{CRP}$ ) zakwalifikowano jako niezależne zmienne będące dobrymi wskaźnikami prognostycznymi zakażenia ( $P < 0,05$  i odds ratio  $> 1,2$ ).

Znaczącą korelację liniową wykazano pomiędzy maksymalnym dziennym CRP oraz  $\Delta\text{CRP}$  ( $r = 0,507$ ). Ostatecznie  $\Delta\text{CRP}$  nie została zakwalifikowana do opracowania końcowego modelu. Analiza regresji wielu zmiennych (tab. 2) wykazała, że jedynie maksymalne dzienne zmiany CRP są niezależnym wskaźnikiem prawdopodobieństwa zakażenia (u 35 z 63 osób rozwinęło się zakażenie; AUC = 0,899, goodness-of-fit = 0,593).

Ustalono również wartość dyskryminującą po-

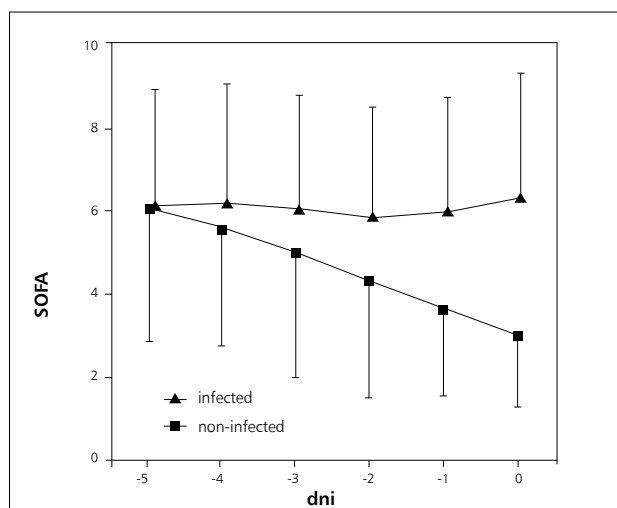
między pacjentami zakażonymi i niezakażonymi w odniesieniu do przyjętej wartości odcięcia dla CRP ( $> 8,7 \text{ mg/dl}$ ) i temperatury ( $> 38,2^\circ\text{C}$ ), co zostało opublikowane wcześniej (19). Tylko jeden zakażony pacjent miał wszystkie stężenia CRP poniżej wartości odcięcia, ośmiu pacjentów niezakażonych wykazywało wartości CRP  $> 8,7 \text{ mg/dl}$  przynajmniej w jednym oznaczeniu ( $P < 0,001$ ). Podobnie temperaturę powyżej  $38,2^\circ\text{C}$  miało 28 zakażonych pacjentów, a 10 niezakażonych przynajmniej raz ( $P = 0,002$ ). U 26 pacjentów spośród 35 zakażonych wykazano maksymalne dzienne różnice stężenia CRP  $> 4,1 \text{ mg/dl}$  i temperaturę wyższą niż  $38,2^\circ\text{C}$ , ale tylko u 7 zmiany te wystąpiły jednocześnie.

Temperatura powyżej wartości odcięcia pojawiła się wcześniej niż wahania CRP u 7 pacjentów, podczas gdy u 12 zmiany w CRP wystąpiły jako pierwsze.

#### Rodzaje zmian stężeń CRP przed postawieniem rozpoznania zakażenia

Retrospektywnie pacjenci zostali podzieleni na grupy w zależności od zmian stężenia CRP 5 dni przed rozpoznaniem (ryc. 1). 26 pacjentów zostało przyporządkowanych do grupy A, 10 do grupy B, 6 do C i 21 do D. Analiza CRP zależna od czasu w tych czterech grupach pokazała, że różnice są statystycznie istotne ( $P < 0,001$ ). Prawie u wszystkich pacjentów z grupy A i B (92% i 90%) rozwinęło się zakażenie, podczas gdy miało to miejsce tylko u jednego pacjenta z grupy C i jednego z grupy D. Nie znaleziono żadnej zależności między źródłem zakażenia a charakterem zmian CRP ( $P = 0,748$ ).

Zależna od czasu analiza temperatury w grupach pacjentów zdefiniowanych według stężenia CRP wykazała również istotne różnice ( $P < 0,001$ ). U pacjentów z grupy A i B przyrost temperatury nie był istotny ( $P = 0,363$ ), podczas gdy u pacjentów z grupy C i D został zaobserwowany znaczący jej spadek ( $P = 0,001$ ).



**Rys. 3.** Kliniczny przebieg badania oceniany według SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) u pacjentów z zakażeniem i bez. Wyniki SOFA (średnia  $\pm$  SD) między -5. a 0 dniem pacjentów zakażonych i niezakażonych. U pacjentów zakażonych wyniki SOFA są prawie na tym samym poziomie, podczas gdy u pacjentów niezakażonych dostrzegalny jest znaczący spadek ( $P < 0,001$ ).

#### Korelacja między przebiegiem klinicznym a rozpoznaniem infekcji

Przebieg kliniczny był monitorowany poprzez codzienną ocenę wyników testu SOFA i obecność SIRS. SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrom) stwierdzono u 95% pacjentów z zakażeniem w dniu 0 i u 82% pacjentów gotowych do wypisania z oddziału ( $P = 0,101$ ).

Wyniki SOFA (ryc. 3) były znacząco różne pomiędzy dwiema grupami ( $P < 0,001$ ). U pacjentów z zakażeniem wyniki SOFA były prawie niezmienniczone od dnia -5 do 0 ( $6,0 \pm 3,2$  i  $6,3 \pm 2,9$ ;  $P = 0,332$ ), podczas gdy wyniki pacjentów niezakażonych znacząco obniżały się (od  $6,1 \pm 2,8$  do  $3,0 \pm 1,7$ ;  $P = 0,011$ ).

Analiza SOFA zależna od czasu czterech grup pacjentów o różnym przebiegu CRP wykazała, że grupy te znacząco się różnią ( $P = 0,002$ ). Wyniki SOFA w dniu -5 wynosiły  $5,9 \pm 3,1$  dla pacjentów z grupy A,  $6,8 \pm 1,9$  dla grupy B,  $6,0 \pm 1,0$  dla grupy C i  $5,7 \pm 3,9$  dla grupy D ( $P = 0,91$ ). W dniu 0 wyniki SOFA zmieniły się i wynosiły  $6,0 \pm 3,1$  (A),  $6,6 \pm 2,8$  (B),  $3,3 \pm 1,6$  (C) i  $3,0 \pm 1,9$  (D);  $P < 0,001$ .

#### Dyskusja

Liczne badania oceniały przydatność różnych markerów, takich jak CRP (10, 19, 21) i prokalcytonina (10, 22) w diagnostyce i w identyfikacji pacjentów z ryzykiem wystąpienia zakażenia. Konceptje w nich zawarte wymagają jednak dalszej weryfikacji. Markera infekcji nie stwierdza się przed zakażeniem, pojawia się równolegle i zanika proporcjonalnie do skuteczności terapii bądź utrzymuje się w przypadkach oporności na leczenie (23). Czynnikiem ryzyka zakażenia jest sygnałem ostrzegawczym, identyfikującym pacjentów z większym prawdopodobieństwem infekcji.

Większość opublikowanych badań (10, 11, 21, 24) dotyczy oceny mocy dyskryminacyjnej określonego pojedynczego markera. Należy pamiętać, że markery zakażenia zmieniają się w sposób dynamiczny, a ich stężenie zależy od nasilenia działania stymulatorów procesu zapalnego, głównie bakteryjnych.

Temperatura i leukocytoza uznawane są za klasyczne markery zakażenia. Temperatura sama w sobie ma niewielkie znaczenie diagnostyczne, ponieważ znaczna liczba zakażonych pacjentów nie gorączkuje (25), a w wielu przypadkach gorączka nie jest objawem zakażenia (6, 7). Ponadto na temperaturę mają również wpływ czynniki niezakaźne, np. podawanie leków przeciwgorączkowych. W grupie badanych przez nas pacjentów gorączka, definiowana jako temperatura ciała wyższa niż  $38,2^{\circ}\text{C}$  (19), związana była z zakażeniem u prawie  $\frac{3}{4}$  gorączkujących pacjentów.

Wzrost leukocytozy jest wprawdzie zazwyczaj związany z zakażeniem, ale nie można wykluczyć możliwości wystąpienia leukopenii; liczba krwinek białych (4, 26) może również zależeć od czynników niezakaźnych, jak np. kortykoidy. W rezultacie kilka prac dowiodło że leukocytoza nie jest idealnym wskaźnikiem diagnostycznym w rozpoznawaniu infekcji (10, 11, 19, 27). Do takich samych wniosków doszliśmy w serii badań własnych.

**Tabela II.** Wyniki analizy wieloczynnikowej.

	Odds ratio	95% przedział ufności	P
Maksymalne dzienne zmiany CRP	1,508	1,201-1,892	<0,001
Maksymalne dzienne zmiany temperatury	1,126	0,994-1,275	0,061
Maksymalne dzienne zmiany leukocytozy	1,090	0,857-1,388	0,483

Zmiany na jednostkę pomiarową (CRP 1 mg/dl, temperatura 0,1°C, leukocytoza  $1 \times 10^3/\text{mm}^3$ .  
Póvoa et al. *Critical Care* 2006 10.

Są opinie, że należy podejrzewać zakażenie, jeżeli w ciągu 2 lub 3 dni obserwowany jest stały wzrost stężenia CRP, przy jednoczesnym wyeliminowaniu innych czynników mogących wywołać odpowiedź zapalną, jak np. operacja (10, 28-30). Dotychczas tylko jedna praca analizuje zachowanie się stężenia CRP przed postawieniem rozpoznania zakażenia (31). Stwierdzono w niej wzrost stężenia CRP o co najmniej 25% w dniu poprzedzającym rozpoznanie infekcji. Dodatkowo kilka badań dotyczących pacjentów chirurgicznych i po urazie wykazało, że brak spadku stężenia CRP lub ponowny jego wzrost był związany z powikłaniami infekcyjnymi (28, 32-34).

Nasze wyniki wskazują, że maksymalne różnice poziomu stężenia CRP (> 4,1 mg/dl) z dnia na dzień silnie sugerują zakażenie nabyte na oddziale intensywnej terapii, szczególnie jeżeli całkowite stężenie CRP jest rzędu 8,7 mg/dl.

W serii naszych badań zakażenie rozwinęło się u 88% pacjentów spełniających oba te kryteria.

Szereg badań wskazuje na to, że obecność SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrom) nigdy nie była czynnikiem różnicującym chorych z zakażeniem i bez (35, 36).

W przedstawianej pracy wykazano natomiast, że wyniki SOFA znacząco i stabilnie obniżają się u pacjentów niezakażonych, podczas gdy u pacjentów zakażonych rosną lub nie ulegają zmianom. Pacjenci grupy A i B wykazali stałą następującą niewydolność narządową, podczas gdy u pacjentów z grupy

C i D stwierdzano spadek wartości SOFA w czasie. Należy wspomnieć o niektórych zastrzeżeniach względem naszej pracy, a także o jej plusach. Nasze badania ograniczały się do jednego oddziału (OIT), jednego ośrodka i wykorzystywały dane dostępne w ramach rutynowych procedur prognozujących zakażenie. Z drugiej strony poza badaniami Matsona i wsp. (31) nie jest nam znana inna praca, która w celu prognozy zakażenia mierzyłaby i oceniała jego markery wielokrotnie i w regularnych odstępach czasu u pacjentów w stanie ciężkim. Dodatkowo udało nam się opisać kilka typów zmian CRP z różnym przebiegiem klinicznym oraz korelacją z zakażeniem.

Nasza sugestia jest taka, że zakażenie należy podejrzewać u osób z grupy A i B, które powinny być poddane dokładnej diagnostyce. U pacjentów z grupy C i D zakażenie jest mało prawdopodobne, a przy braku objawów klinicznych zakażenia można wycofać się z antybiotykoterapii.

## Wnioski

Dane uzyskane w pracy wskazują, że dzienny pomiar stężenia CRP może być użytecznym markerem predykcyjnym zakażenia wówczas, gdy maksymalna zmienność CRP z dnia na dzień jest większa niż 4,1 mg/dl, a jego poziom utrzymuje się powyżej 8,7 mg/dl (ryzyko zakażenia nabytego na OIT wynosi wówczas 88%).

Charakter zmian stężeń CRP może dodatkowo wnieść wiele cennych informacji na temat przebiegu klinicz-



nego u poszczególnych chorych. Zarówno temperatura ciała, jak i leukocytoza nie są czynnikami prognostycznymi zakażenia. Seryjne oznaczanie stężeń CRP może pomóc w podejmowaniu decyzji klinicznie istotnych, jak np. empiryczne włączenie antybiotykoterapii.

### Podsumowanie

- Określenie dziennego stężenia CRP może być przydatnym markerem prognostycznym zakażenia, ponieważ u pacjentów, u których maksymalna dzienna zmienność CRP przekracza 4,1 mg/dl i poziom CRP jest wyższy 8,7 mg/dl, ma miejsce 88% ryzyko wystąpienia zakażenia nabytego w OIT. Natomiast temperatura oraz leukocytoza nie są przydatnymi markerami zakażenia.

- Kryterium obecności lub braku SIRS nigdy nie było pomocne w różnicowaniu pacjentów na zakażonych i niezakażonych.

- Cztery grupy pacjentów zakażonych, zdefiniowane na podstawie stężenia CRP, powinny być zidentyfikowane jeszcze przed postawieniem diagnozy, a u niezakażonych pacjentów – przed wypisaniem z OIT. Rozpoznanie grup pacjentów wniesie cenne informacje.

- Seryjny pomiar stężenia CRP może pomóc w podejmowaniu decyzji.

### Skróty

APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score) – System punktowy oceny stanu zdrowia,  
SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) – System oceny niewydolności narządowej,  
SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) – Zespół narządowej odpowiedzi zapalnej.

### Piśmiennictwo:

1. Martin G. S., Mannino D. M., Eaton S., Moss M.: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N. Engl. J. Med.* 2003, 348, 1546-1554.
2. Angus D. C., Linde-Zwirble W. T., Lidicker J. et al.: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit. Care Med.* 2001, 29, 1303-1310.
3. Brun-Buisson C., Doyon F., Carlet J. et al.: Incidence, risk factors and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995, 274, 968-974.
4. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.* 1992, 20, 864-874.
5. Levy M. M., Fink M. P., Marshall J. C. et al.: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med.* 2003, 31, 1250-1256.
6. Rangel-Frausto M. S., Pittet D., Costigan M. et al.: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995, 273, 117-123.
7. Circiumaru B., Baldock G., Cohen J.: A prospective study of fever in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1999, 25, 668-673.
8. Greisman L. A., Mackowiak P. A.: Fever: beneficial and detrimental effects of antipyretics. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2002, 15, 241-245.
9. Gabay C., Kushner I.: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N. Engl. J. Med.* 1999, 340, 448-454.
10. Ugarte H., Silva E., Mercan D. et al.: Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 1999, 27, 498-504.
11. Peres Bota D., Melot C., Lopes Ferreira F., Vincent J. L.: Infection Probability Score (IPS): a method to help assess the probability of infection in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2003, 31, 2579-2584.
12. Pova P., Coelho L., Almeida E. et al.: C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution – a pilot study. *Eur. Respir. J.* 2005, 25, 804-812.

13. Vigushin D. M., Pepys M. B., Hawkins P. N.: Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J. Clin. Invest.* 1993, 91, 1351-1357.
14. Mold C., Gewurz H., Du Clos T. W.: Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology* 1999, 42, 23-30.
15. Yentis S. M., Soni N., Sheldon J.: C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1995, 21, 602-605.
16. Knaus W. A., Draper E. A., Wagner D. P., Zimmerman J. E.: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985, 13, 818-829.
17. Vincent J. L., de Mendonca A., Cantraine F. et al.: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on 'sepsis-related problems' of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit. Care Med.* 1998, 26, 1793-1800.
18. Garner J. S., Jarvis W. R., Emori T. G. et al.: CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am. J. Infect. Control* 1988, 16, 128-140.
19. Povoá P., Coelho L., Almeida E. et al.: C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2005, 11, 101-108.
20. Swets J. A.: Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988, 240, 1285-1293.
21. Sierra R., Rello J., Bailen M. A. et al.: C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med.* 2004, 30, 2038-2045.
22. Luzzani A., Polati E., Dorizzi R. et al.: Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit. Care Med.* 2003, 31, 1737-1741.
23. Marshall J. C., Vincent J. L., Fink M. P. et al.: Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit. Care Med.* 2003, 31, 1560-1567.
24. Hambach L., Eder M., Dammann E. et al.: Diagnostic value of procalcitonin serum levels in comparison with C-reactive protein in allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2002, 87, 643-651.
25. Vermeulen H., Storm-Versloot M. N., Goossens A. et al.: Diagnostic accuracy of routine postoperative body temperature measurements. *Clin. Infect. Dis.* 2005, 40, 1404-1410.
26. Mellors J. W., Kelly J. J., Gusberg R. J. et al.: A simple index to estimate the likelihood of bacterial infection in patients developing fever after abdominal surgery. *Am. Surg.* 1988, 54, 558-564.
27. Adnet F., Borron S. W., Vicaut E. et al.: Value of C-reactive protein in the detection of bacterial contamination at the time of presentation in drug-induced aspiration pneumonia. *Chest* 1997, 112, 466-471.
28. Cox M. L., Rudd A. G., Gallimore R. et al.: Real-time measurement of serum C-reactive protein in the management of infection in the elderly. *Age Ageing* 1986, 15, 257-266.
29. Hogarth M. B., Gallimore R., Savage P. et al.: Acute phase proteins, C-reactive protein and serum amyloid A protein as prognostic markers in the elderly inpatient. *Age Ageing* 1997, 26, 153-158.
30. Rintala E., Remes K., Salmi T. T. et al.: The effects of pre-transplant conditioning, graft-versus-host disease and sepsis on the CRP levels in bone marrow transplantation. *Infection* 1997, 25, 335-338.
31. Matson A., Soni N., Sheldon J.: C-reactive protein as a diagnostic test of sepsis in the critically ill. *Anaesth. Intensive Care* 1991, 19, 182-186.
32. Fassbender K., Pargger H., Muller W., Zimmerli W.: Interleukin-6 and acute-phase protein concentrations in surgical intensive care unit patients: diagnostic signs in nosocomial infection. *Crit. Care Med.* 1993, 21, 1175-1180.
33. Icard P., Fleury J. P., Regnard J. F. et al.: Utility of C-reactive protein measurements for empyema diagnosis after pneumonectomy. *Ann. Thorac. Surg.* 1994, 57, 933-936.
34. Aouifi A., Piriou V., Bastien O. et al.: Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit. Care Med.* 2000, 28, 3171-3176.
35. Vincent J. L.: Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit. Care Med.* 1997, 25, 372-374.
36. Jaimes F., Garcés J., Cuervo J. et al.: The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to identify infected patients in the emergency room. *Intensive Care Med.* 2003, 29, 1368-1371.

**P. Povoá, L. Coelho, E. Almeida i inni**

Unidade de Cuidados Intensivos,  
Hospital Garcia de Orta Almada, Portugal.  
povoap@netcabo.pt

Tłumaczenie **mgr Agnieszka Wiśniewska**

**WPŁYW PRZECHOWYWANIA KRWI NA POWODZENIE ZABIEGÓW KARDIOCHIRURGICZNYCH***www.medinews.com*

Naukowcy z Cleveland Clinic Foundation opracowali wyniki 6002 pacjentów, którzy przeszli operacje kardiochirurgiczne w okresie od czerwca 1998 do stycznia 2006 i otrzymali transfuzję krwinek czerwonych. 2872 pacjentów otrzymało krew, pochodząca z donacji uzyskanej kilka dni wcześniej, 3130 natomiast z donacji uzyskanej ponad dwa tygodnie przed przetoczeniem. Stwierdzono, że w drugiej grupie wystąpiło więcej powikłań pooperacyjnych w postaci między innymi zaburzeń czynności nerek, sepsy, dłuższego okresu wspomaganego oddechu, a także obserwowano większą śmiertelność. (NEJM 2008, marzec).

Poprzednio publikowane prace również podnosiły problem wpływu przechowywania krwi na przebieg pooperacyjny w kardiochirurgii. W niektórych ośrodkach wprowadzono procedury maksymalnego ograniczenia przetoczeń w tej grupie pacjentów poprzez leczenie niedokrwistości przed zabiegiem, stosowanie leków hamujących krwawienie, a także zbieranie krwi traconej przez pacjenta w czasie zabiegu w celu jej przetoczenia.

**WCZESNY MARKER USZKODZENIA NEREK W CUKRZYCY?***www.medinews.com*

W Centrum Diabetologicznym w Bostonie u 675 osób z cukrzycą typu I oprócz standardowych parametrów laboratoryjnych oznaczono również stężenie kwasu moczowego. U 311 osób stwierdzono mikroalbuminurię, pozostałe 364 nie wykazywały zwiększonego wydalania albumin. Obserwowano natomiast zależność pomiędzy stężeniem kwasu moczowego i czynnością nerek. Im wyższe stężenie, tym gorsza funkcja nerek (Clin. J. Amer. Soc. Neph. 2008, luty). Związek pomiędzy podwyższeniem stężenia kwasu moczowego i opornością na insulinę był znany od dawna, ale hiperurikemia była traktowana jako wynik oporności, a nie jako jej prekursor. Jeśli będące w toku badania wykażą, że kwas moczowy jest wczesnym czynnikiem prognostycznym upośledzenia czynności nerek, będzie uzasadnione podjęcie badań klinicznych określających, czy terapeutyczna modyfikacja stężenia kwasu moczowego ma pozytywny wpływ na zahamowanie postępu nefropatii cukrzycowej.

**NOWA PROSTA METODA OZNACZEŃ MAŁYCH GĘSTYCH CZĄSTEK LDL (DLDL)**

Frakcja LDL jest frakcją heterogenną pod względem wielkości cząstek, ich gęstości, a także składu lipidowego. Wykazano, że małe, gęste cząstki są bardziej aterogenne ze względu na lepsze wnikanie do ściany naczynia, dłuższy czas półtrwania w surowicy, a także gorsze powinowactwo do receptora LDL, który jest bezpośrednio odpowiedzialny za katabolizm tej frakcji. Ryzyko choroby wieńcowej u ludzi z podwyższonym poziomem sdLDL jest 2-3-krotnie wyższe, co dotyczy nawet populacji japońskiej, mającej genetycznie uwarunkowane relatywnie niskie stężenia LDL. Metodami referencyjnymi oznaczeń sdLDL są spektroskopia rezonansu magnetycznego i ultrawiwowanie, co nie jest dostępne w warunkach pracy rutynowej. W ostatnim numerze *The fats of life* (organ Amerykańskiego Towarzystwa Chemii Klinicznej – AACC) Tsutomu Hirano z Japonii opisał metodę precypitacyjną oznaczania cholesterolu sdLDL-Ch. Wiadomo, że kationy dwuwartościowe w połączeniu z polianionami wytracają lipoproteiny zawierające apolipoproteinę B. Opisywana metoda wykorzystuje fakt, że jony magnezu i heparyna nie wytracają wszystkich cząstek LDL. Małe gęste LDL pozostają w płynie znad osadu, w którym można oznaczyć stężenie cholesterolu LDL ogólnie dostępną metodą bezpośrednią i w ten sposób oznaczyć ilościowo sdLDL-Ch.

