

CRP – CENNÝ RADCA V KLINICKEJ PRAXI

Ľudmila Podracká

Klinika detí a dorastu LF UPJŠ, Košice

Charakteristickým javom súčasnej medicíny je zavádzanie účinných markerov, ktoré s väčšou alebo menšou spoľahlivosťou predikujú určitú chorobu a priebežne monitorujú úspešnosť použitej liečby. K najčastejším zaužívaným laboratórnym markerom v bežnej klinickej praxi patrí c-reaktívny proteín.

Kľúčové slová: c-reaktívny proteín, proteíny akútnej fázy, kardiovaskulárne ochorenia.

CRP – PRECIOUS ADVICER IN CLINICAL PRAXIS

The typical phenomena in present medicine is adopting of effective markers, which allow to predict with more or less reliability certain disease and to monitor result of its treatment. C-reactive protein belongs to the most often used laboratory markers in common clinical praxis.

Key words: c-reactive protein, acute phase protein, cardiovascular diseases.

Ambulantná terapia, 2008, roč. 6 (4): 241–243

Úvod

C-reaktívny proteín (CRP) je úzko spätý s akútnou fázou odpovede, ktorá je hlavným patofyziologickým rysom zápalu. Počas tejto reakcie sa preladia homeostatické mechanizmy a nastolí sa nová rovnováha obranných a adaptačných procesov v organizme. Zápal je zložitý a komplexný dej, v ktorom zápalové cytokíny tvoria len jednotlivé ohnivé v mohutnej signálnej sieti spletej z početných cytokínov, hormónov, antagonistov cytokínových a cirkulujúcich receptorov. V závislosti od vzájomnej interakcie medzi zúčastnenými mediátormi môžu prevažovať buď aditívne, inhibičné alebo synergické účinky, ktoré rozhodujú o výslednej intenzite zápalu (obrázok 1). Akútna fáza sprevádza aj chronické zápalové procesy, ktoré sú podkladom širokého spektra chorôb. Špecifickým znakom akútnej fázy odpovede sú tzv. **proteíny akútnej fázy (PAF)**.

Proteíny akútnej fázy sa definujú ako proteíny, ktorých plazmatické koncentrácie pri zápale sa minimálne o 25% zvyšujú (tzv. **pozitívne PAF**), alebo znižujú (tzv. **negatívne PAF**) (tabuľka 1). Vzostup hodnôt pozitívnych PAF môže kolísť od 50% nárastu pri ceruloplazmine alebo zložkách komplementu, až po tisíc násobné zvýšenie pri CRP. Na druhej strane, hodnoty negatívnych PAF, ako je albumín či transferín, pri zápale významne klesajú. Zmeny sérových koncentrácií proteínov akútnej fázy sú navodené zápalovými cytokínmi, ktoré sa v nadmernej množstve tvoria najmä v makrofágoch a monocytoch (1). Zápalové cytokíny, ku ktorým patrí IL-6, IL-1 beta, TNF-alfa, INF-gama a TGF-beta stimulujú tvorbu proteínov akútnej fázy v pečeni a potláčajú hepatálnu syntézu albumínu.

Klasickým predstaviteľom pozitívnych proteínov akútnej fázy je CRP. CRP objavili v roku 1930 Tillet a Francis z Rocefellerovho inštitútu, ktorí zistili, že séra chorých s akútnou pneumokokovou

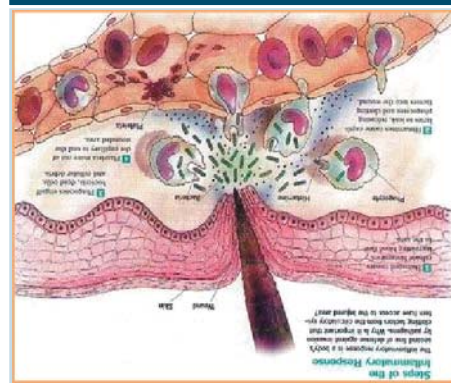
pneumóniou precipitujú kapsulárny C-polysacharid baktérie *Str. pneumoniae* a tento proteín výstižne nazvali c-reaktívny proteín (CRP) (10). V nasledujúcich desaťročiach sa tomuto proteínu venovala len malá medicínska pozornosť a až do 80. rokov minulého storočia ostávalo CRP na okraji vedeckého záujmu. Pozoruhodná molekula CRP bola následne „znovuobjavená“ v 90. rokoch, najmä v súvislosti s kardiovaskulárnou morbiditou. Odvtedy sa CRP „udomácnilo“ v každodennej klinickej praxi a stalo sa základným laboratórnym ukazovateľom v diagnostike akútneho a chronického zápalu, ako aj v monitorovaní priebehu a efektu jeho liečby.

CRP – charakteristika

CRP je z chemického hľadiska mohutná analytická substancia, ktorá má dobre štandardizovanú vyšetrovaciu metódu. CRP má výbornú citlivosť, ale nízku špecifickosť, a teda nie je prediktívnym markerom len pre jednu konkrétnu chorobu. Charakteristickou a v klinike najviac využívanou vlastnosťou je dynamický nárast hodnôt CRP v sére. CRP patrí do skupiny tzv. pentraxínov. Molekula CRP sa skladá z piatich, do tvaru stuhy usporiadaných polypeptidových jednotiek, ktoré majú jedno väzbové miesto pre fosfocholínovú molekulu a dve väzbové miesta pre vápnik. Každá z piatich neglykozylovaných podjednotiek má 206 koncových aminokyselínových zvyškov, ktoré sú spojené nekovalentnou väzbou. Polypeptidové jednotky molekuly CRP sa za prítomnosti kalcia „nerozkladajú“ a sú odolné voči proteolýze. Dôležitou chemickou vlastnosťou molekuly CRP je jej extrémna stabilita za fyziologických podmienok, čo sa využíva pri laboratórnom vyšetrení. Z tohto aspektu treba podotknúť, že tzv. vysokocitlivé CRP (hs-CRP), preferované najmä v kardiológii, nemá validnejšiu diagnostickú hodnotu, lebo metodologicky sa stanovuje tá istá molekula ako pri štandardnej vyšetrovacej metóde (8).

CRP sa syntetizuje a katalyzuje takmer výlučne v pečenečných bunkách. V literatúre je zmienka o syntéze a sekrécii CRP aj v iných bunkách ľudského tela, ale táto tvorba je z hľadiska metabolizmu CRP iba minimálna a úplne zanedbateľná. Syntézu CRP v hepatocytoch na úrovni géovej expzie regulujú prozápalové cytokíny, najmä IL-6. Keďže klírens a počas rozpadu CRP v plazme je u každého jedinca presne rovnaký, jedinou určujúcou determinantou plazmatických koncentrácií CRP je rýchlosť jeho syntézy v pečeni. Inými slovami, vylučovanie CRP je za každých okolností rovnaké a preto sérová koncentrácia CRP vypovedá výlučne len o jeho syntéze.

Obrázok 1. Mechanizmus zápalu.



prevzaté www.adkpathcourse.blogspot.com/2007/02/inflammation.html

Tabuľka 1. Proteíny akútnej fázy.

Pozitívne	Negatívne
• CRP	• albumín
• sérový amyloid A	• transferín
• FW	• transthyretín
• fibrinogén	
• alfa1-antitrypsín	
• haptoglobín	
• ferritín	
• ceruloplazmín	
• komplement	

Funkcia CRP v organizme

Áká je biologická funkcia CRP v ľudskom organizme nie je presne známe, ale hľadanie relevantného vysvetlenia sa opiera o niekoľko známych a vedecky dokázaných faktov. CRP je fylogeneticky stará molekula, jej deficit ani genetický polymorfizmus CRP, ktorý by event. mohol modulovať jeho systémové účinky nebol ešte opísaný (8). Pri špekuláciách o biologickom účinku CRP sa vychádza z toho, že jeho funkcia musí byť kompatibilná s dynamickou rýchlosťou odpovede tohto proteínu na vyvolávajúci zápalový podnet.

Hlavnou charakteristickou črtou determinujúcou biologické účinky CRP je jeho schopnosť viazať fosfocolín, vďaka ktorej CRP dokáže rozpoznávať cudzie patogény a fosfolipidové súčasti poškodených buniek. Z imunologického hľadiska CRP pôsobí ako opsonín; po naviazaní sa na cudzorodé častice a fagocytové bunky aktivuje komplementový systém klasickou cestou a interakciou s humorálnym aj bunkovým efektorovým systémom zápalu sa spúšťa odstraňovanie cieľových buniek. CRP-ligandové komplexy sa priamo viažu aj na neutrofile, makrofágy a ostatné fagocytové bunky a stimulujú odpoveď na zápal, ako aj tvorbu cytokínov. Rápidny vzostup CRP na vyvolávajúci stimulus svedčí, že CRP je zložkou vrodenej imunitnej odpovede, na rozdiel od pomalšej adaptovanej imunitnej odpovede, ktorú charakterizuje tvorba protilátok. CRP má duálne, t. j. prozápalové aj protizápalové účinky, pričom nie je jasné, ktorý z týchto duálnych systémových účinkov prevažuje. Z prozápalových účinkov CRP treba spomenúť jeho schopnosť indukovať aktiváciu monocytov, zápalových cytokínov, ako aj stimulovanie tvorby tkanivového faktora. Na druhej strane, CRP zvyšuje klírens apoptických buniek, porušuje adhéziu neutrofilov na endotel a ich hromadenie v mieste zápalu, čo poukazuje na jeho dôležitú účasť aj v lokálnej protizápalovej odpovedi.

Diagnostika

Zvýšené CRP spoľahlivo signalizuje, že v organizme prebieha chorobný zápalový proces, ale zistenie vyvolávajúcej príčiny zápalu si vyžaduje ďalšie klinické a paraklinické vyšetrenia, ktoré definitívne upresnia základnú diagnózu. V pediatrii sa diagnostický potenciál CRP využíva najmä pri rozlíšení pôvodcu **infekcie**. Zo všetkých mikrobov najmohutnejšie stimulujú tvorbu CRP baktérie, miernejší nárast vyvolávajú mykobaktérie a plesne. CRP má lepšiu výpovednú hodnotu pre baktériovú infekciu ako ostatné pozitívne PAF, najmä v praxi široko používaná rýchlosť sedimentácie erytrocytov (FW) a počet leukocytov v krvi (4). Výslednú hodnotu FW ovplyvňujú viaceré faktory ako sú rheologické vlastnosti červených krviniek či viskozita krvi (2). Ani počet leukocytov v krvi spoľahlivo neodráža prítomnosť zá-

palu v organizme. Napríklad u detí liečených imunosupresívnymi látkami alebo u pacientov s chorobami kostnej drene nestúpajú leukocyty v krvi adekvátne intenzite a rozsahu baktériovej infekcie. Preto sa za optimálny postup pri zistení baktériovej infekcie v tele odporúča vyšetrovať viaceré proteíny akútnej fázy. CRP perzistujúce na vyšších hodnotách môže poukazovať na prítomnosť **autoimunitného zápalového ochorenia** ako je vaskulitída, systémový lupus, artritída, či Crohnova choroba. Diferenciálne diagnostiky treba zvažovať a myslieť aj na malígny proces v organizme. Z akútnych neinfekčných stavov dramatické zvýšenie CRP sprevádza nekrózu tkaniva, napríklad pri infarkte srdcového svalu a pankreatitíde, traume a popáleninách (4).

CRP a kardiovaskulárne ochorenia

Využitie CRP v klinickej praxi má podstatný význam pri chorobách srdca a ciev. Doteraz chýbajú jednoznačne klinické a experimentálne dôkazy, ktoré by potvrdili alebo vyvrátili, či ide o kauzálnu súvislosť alebo asociáciu. Inými slovami, či mierne zvýšené CRP u ľudí, ktorí nemajú akútnu baktériovú infekciu je vyvolávajúcou príčinou alebo dôsledkom prítomného kardiovaskulárneho poškodenia.

Po prvýkrát na spojenie CRP s kardiovaskulárnymi ochoreniami nepriamo poukázal Pepys v roku 1980, keď vyslovil teoretickú hypotézu, že CRP má v ľudskom organizme protektívnu úlohu. V kardiológii sa však 80. roky niesli najmä v znamení objavy rizika dyslipidémie, a preto zaujímavá správa o CRP popri obrovskom „cholesterolovom boome“ zanikla. Až v druhej polovici 90. rokov minulého storočia boli uverejnené prvé klinické štúdie potvrdzujúce silnú prognostickú hodnotu CRP u žien s kardiovaskulárnymi ochoreniami. V rokoch 1992 – 1995 harvardskí vedci zaradili do prospektívnej klinickej štúdie až 27 939 zdravých žien s priemerným vekom 54,7 roka. U všetkých počas 8-ročného sledovaného obdobia vyšetrili CRP a LDL-cholesterol a porovnávali ich s výskytom prvých kardiovaskulárných príhod ako je infarkt myokardu, mozgová príhoda, oklúzia ciev vyžadujúca si chirurgické riešenie a úmrtie na kardiovaskulárne príčiny. Štatistické analýzy potvrdili, že CRP lineárne koreluje s incidenciou kardiovaskulárných príhod a významnejšie predikuje kardiovaskulárne riziko než LD-cholesterol (7).

Aj ďalšie longitudinálne sledovania odhalili, že CRP je dokonca citlivejší ukazovateľ hroziaceho kardiovaskulárneho rizika ako ostatné zápalové ukazovatele (interleukín 6, serum amyloid A, solubilná intercelulárna adhezívna molekula typu 1-sICAM-1) či lipidové parametre (3, 6). Tieto longitudinálne výsledky boli natoľko presvedčivé, že vzápätí sa CRP stalo klinicky uznávaným validným markerom na stratifikáciu kardiovaskulárnej morbidita a mortality.

Tabuľka 2. Diagnostické využitie CRP.

INFEKČIE

- baktérie
- mykobaktérie
- huby

AUTOIMUNITA

- reumatoidná artritída
- vaskulitída
- morbus Crohn

MALIGNITY

- lymfóm
- sarkóm
- karcinóm

TRAUMA

- popáleniny
- zlomeniny
- operácia

NEKRÓZA

- infarkt myokardu
- oklúzia artérií
- pankreatitída

KARDIOVASKULÁRNE RIZIKO

Súvislosť medzi zvýšenými hodnotami CRP a aterosklerózou má viacero teoretických vysvetlení, ktoré sa ponímajú v širších súvislostiach. Treba si uvedomiť, že CRP nie je len marker akútneho, ale aj chronického systémového zápalu. Vychádzajúc z uvedeného faktu sa predpokladá, že CRP ako diagnostický marker systémového zápalu odráža lokálny zápal v aterosklerotických plakoch. Ďalšie vysvetlenie uvádza, že zvýšené CRP môže reprezentovať aj individuálnu geneticky determinovanú odpoveď jedinca na rôzne škodlivé stimuly. Novšie sa špekuluje, že mierne zvýšenie bazálnych koncentrácií CRP nesignalizuje „klasický“ zápal v organizme, ale metabolické zmeny v rámci „mikrozápalu“ predisponujúceho k predčasnemu kardiovaskulárnemu riziku. Tento predpoklad sa opiera o hromadiace sa klinické dôkazy svedčiace, že u pacientov s obezitou, chronickou renálnou insuficienciou a metabolickým syndrómom, teda pri klinických stavoch spojených s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, sú významne vyššie hodnoty CRP ako v zdravej časti populácie (5, 9).

Všetky uvedené hypotézy majú oporu v experimentálnych prácach a logicky zapadajú aj do patogenetického konceptu aterosklerózy. Molekula CRP špecificky viaže isté triedy lipoproteínov, najmä LDL, ktorý vyvoláva aterosklerózu. Z tejto väzby vznikajú v krvi CRP-LDL komplexy, ktoré následne aktivujú komplement. Dokumentujú to histologické nálezy ateromatóznych plakoch, v ktorých sa našli CRP-LDL komplexy spolu s jednotlivými zložkami komplementu. Avšak na odpoveď, či je súvislosť medzi zvýšeným CRP a poškodením ciev kauzálna alebo len asociovaná, si bude treba ešte počkať. Interpretáciu môže čiastočne sťažovať aj skutočnosť, že v bunkových kultúrach, na ktorých sa skúmajú účinky CRP, sa

aplikuje bakteriálny, rekombinantný CRP vyrobený z *E. coli*, ktorý nie je úplne totožný s ľudskou molekulou CRP a tiež nemožno vylúčiť, že protilátky značené proti CRP môžu meniť väzbové vlastnosti molekuly CRP (8). Najnovšie výskumy ukazujú, že CRP u zdravých ľudí nevyvoláva poškodenie a na druhej strane, u osôb s preexistujúcim postihnutím ako je tkanivové poškodenie, srdcový infarkt alebo cievna príhoda, môže CRP „komplement dependentným“ mechanizmom jestvujúce poškodenie významne zhoršovať.

Ďalšou patogeneticky odlišnou a klinicky významnou príčinou srdcovo-cievneho poškodenia vyvolávajúcou výrazný vzostup hodnoty CRP je **oklú-**

zia artérií trombotom vedúca k ischemickej nekróze tkaniva, ktorá mohutne stimuluje proteíny akútnej fázy. Preto sú tieto dramatické akútne prebiehajúce klinické stavy sprevádzané okamžitým až niekoľko stonásobným nárastom CRP.

Záver

CRP je spoľahlivým markerom, ktorý má široké využitie v každodennej ambulantnej aj nemocničnej klinickej praxi. Uplatňuje sa ako dôležitý indikátor bakteriálnej infekcie, pri diagnostike zápalu a tiež pri sledovaní účinnosti antibiotickej liečby. Okrem akútnej medicíny má CRP nespochybniteľné miesto

pri monitorovaní kardiovaskulárneho rizika. CRP je vzhľadom na dobrú výpovednú hodnotu, široký diagnostický diapazón, jednoduché a rýchlo dostupné, ako aj finančne nenáročné vyšetrenie vhodné zaradiť do skríningového programu.

Pre uvedené atribúty možno CRP právom označiť za **Cenného Radcu** v klinickej Praxi.

prof. MUDr. Ludmila Podracká, CSc.

1. Klinika detí a dorastu LF UPJŠ
Trieda SNP 1, 040 01 Košice
e-mail: podracka@central.medic.upjs.sk

Literatúra

- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448–454.
- Hladík M. C-reaktívny proteín. *Ambulantná terapia* 2006; 3(1): 22–25.
- Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer H-G, Löwel H, Döring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-reactive protein, a sensitive marker of systemic inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from the MONICA-Augsburg cohort study. 1984–1992. *Circulation*. 1999; 99: 237–242.
- Kushner I. Acute phase reactants. In *UpToDate*, 2008.
- Malik S, Wong ND, Franklin S, Pio J, Fairchild C, Chen R. Cardiovascular disease in U.S. patients with metabolic syndrome, diabetes, and elevated C-reactive protein. *Diabetes Care*. 2005; 28: 690 s.
- Ridker P, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J M*. 2000; 342: 836–843.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-Reactive Protein and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in the Prediction of First Cardiovascular Events. *N Engl J M*. 2002; 347: 1557–1565.
- Pepys MB. The acute phase response and C-reactive protein. In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, eds. *Oxford Textbook of Medicine*. 2nd edn. Oxford: Oxford University Press. 1995: 1527–1533
- Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999; 55: 1899–1911.
- Tillet W, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J. Exp. Med.* 52, 1930: 561–571.

QuikRead® ...prináša laboratórium do Vašej ordinácie

Dlhodobovo vynikajúce výsledky našich zákazníkov v externej kontrole kvality



CRP

CRP - najcitlivejší dostupný marker bakteriálneho zápalu
• **optimálne množstvo vzorky Vám zaručí presný výsledok**

Strep A

Strep A - priame vyšetrenie antigénu *S. pyogenes* z výteru z hrdla
• **výsledok do 5 minút vrátane odberu vzorky**

FOB

FOB - vyšetrenie okultného krvácania bez diéty pre pacienta

U-Alb

U-Alb - spoľahlivý ukazovateľ miery rizika komplikácií diabetika

- **neustály vývoj nových vyšetrení na tom istom prístroji**
- navigácia obsluhy na displeji v češtine
- doživotný servis (náhradný prístroj zdarma)
- dlhoročná tradícia - množstvo spokojných zákazníkov

- bezplatné vypožičanie prístroja na 3 mesiace
- možnosť kúpy na splátky bez navýšenia ceny
- **informujte sa o aktuálnych zľavách na tel.: 0905 887 813**

Prístroj spĺňa všetky požiadavky Výnosu MZ SR č. 09812/2008-OL z 10. 9. 2008 na materiálno-technické vybavenie ambulancií.

Kupujte len preverenú kvalitu!

Orion Diagnostica

Orion Diagnostica Oy, Finland
Bělohorská 57, 169 00 Praha 6
tel.: +420 233 350 533, fax: +420 233 350 532
e-mail: orion@oriondiagnostica.cz



Konzultant pre firmu Orion Diagnostica
Ing. Bibiana Sopková
Ružová dolina 6, 821 08 Bratislava 2
mobil: 0905/887 813, fax: 02/5022 1216
e-mail: sopkovicova@centrum.sk
www.oriondiagnostica.sk

Distribúcia a objednávky:
JK - Trading, spol. s r.o.
Mečíkova 30
841 07 Bratislava
tel.: 02/6477 6790, 4591
fax: 02/6477 4593
jk-trading@jk-trading.sk

Konex Medik, spol. s r.o.
Rastislavova 7
042 19 Košice
mobil: 0903 609 565
tel.: 055/7266 217-19
konexmedik@konex.sk
www.konexmedik.sk