

Katedra i Klinika Neurologii. Akademia Medyczna w Lublinie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wiesław Kawiak

Wiesław KAWIAK, Halina BARTOSIK-PSUJEK,  
Joanna IŁŻECKA

**Wartość oznaczania poziomu białek ostrej fazy w przypadkach patologicznych  
ze szczególnym uwzględnieniem chorób układu nerwowego**

Value of Measurement of Plasma Acute Phase Proteins in Human Pathology with Special Regard  
to Neurological Diseases

Zakażenie bakteryjne, uraz mechaniczny lub termiczny oraz martwica tkanek spowodowana niedotlenieniem wywołują odczyn organizmu określany jako reakcja ostrej fazy. Powstaje ona jako odczyn wczesny, złożony i niespecyficzny. Obejmuje lokalną reakcję oraz zmiany bardziej uogólnione, takie jak gorączka, zmiany stężenia niektórych metali ciężkich we krwi i wątrobie oraz aktywację procesów krzepnięcia, fibrynolizy, układu dopełniacza czy tworzenia kinin. Obejmuje również znaczne zmiany w szybkości syntezy niektórych białek osocza. Reakcja ostrej fazy ma za zadanie przywrócić zaburzoną homeostazę ustroju i zwykle szybko zanika po ustaniu działania szkodliwego bodźca. Białka osocza, których stężenie we krwi zmienia się w wyniku reakcji ostrofazowej, określamy jako białka ostrej fazy (b.o.f.). Jest to bardzo niejednorodna grupa białek osoczowych zarówno pod względem właściwości fizykochemicznych, jak i funkcji biologicznych. Można je znaleźć we wszystkich głównych grupach białek osocza — w inhibitorach proteinaz, w białkach układu krzepnięcia, enzymach, białkach transportowych i w modulatorach odpowiedzi immunologicznej (12, 16). Biorąc pod uwagę zmiany stężenia poszczególnych białek w odpowiedzi na uraz podzielono je w następujący sposób (wg 11):

A — bardzo silne b.o.f., wykazujące wzrost stężenia w surowicy 10—100 razy. Należy do nich białko C-reaktywne (CRP) i białko amyloidowe A.

B — silne b.o.f., wykazujące wzrost 2—5-krotny. Należą do tej grupy  $\alpha$ -1-antytrypsyna, fibrynogen, haptoglobina i  $\alpha$ -1-kwaśna glikoproteina.

C — słabe b.o.f., wykazujące wzrost o ok. 30%. Są to ceruloplazmina, składowe dopełniacza C3 i C4.

D — ujemne b.o.f., których stężenie w przebiegu reakcji ostrofazowej obniża się. Należą do nich albumina i transferyna.

Synteza b.o.f. rozpoczyna się po 2—5 godz. od chwili zadziałania bodźca, a po 18—24 godz. białka te zaczynają pojawiać się w krwiobieg. Maksimum stężenia b.o.f. osiągają w różnym czasie, dla CRP jest to 1—3 doba. Syntetyzowane są głównie w wątrobie pod wpływem cytokin. Najważniejsze znaczenie odgrywa Interleukina-6 oraz Interleukina-1 (16). Poprzez ograniczenie procesów destrukcyjnych (np. hamowanie aktywności enzymów proteolitycznych) oraz stymulację procesów odtwórczych i naprawczych b.o.f. umożliwiają przywrócenie warunków homeostazy.

W praktyce klinicznej oznaczenie poziomu b.o.f. wykorzystywane jest głównie w zakażeniach bakteryjnych, natomiast infekcje wirusowe nie wpływają na poziom tych białek (19). Szczególną pozycję zajmuje CRP. Jego stężenie wzrasta na kilka godzin przed wystąpieniem objawów klinicznych zakażenia i charakteryzuje się dużą dynamiką zmian. Te fakty wykorzystywane są we wczesnej diagnostyce zapaleń oraz w różnicowaniu ich na bakteryjne i wirusowe (9, 13). Speer i wsp. (24) badali przydatność oznaczania b.o.f. w diagnostyce infekcji bakteryjnych u noworodków i stwierdzili, że poziom  $\alpha$ -1-antytrypsyny i haptoglobiny nie zmienia się, wzrasta natomiast poziom CRP. Poziom wzrostu b.o.f. jest proporcjonalny do intensywności procesu zapalnego. Wykorzystywane jest to do monitorowania aktywności procesu reumatoidalnego i łuszczykowego zapalenia stawów, dny moczanowej, jak również w chorobach układu pokarmowego, takich jak ostre zapalenie trzustki, wrzodziejące zapalenie jelita grubego czy zespół Crohna (3, 19, 26).

Szczególna wartość oznaczania poziomu CRP jest podkreślana w sytuacjach, w których rutynowa diagnostyka mikrobiologiczna z różnych powodów może być utrudniona bądź mało efektywna z powodu długiego czasu oczekiwania na wyniki posiewów krwi oraz wówczas, kiedy choroba podstawowa lub ciąża, a także samo leczenie, np. immunosupresyjne, mogą maskować ogólnie przyjęte kliniczne i laboratoryjne objawy infekcji. Głównie w schorzeniach nowotworowych i stanach pooperacyjnych czy w infekcjach wirusowych pojawienie się lub nagły wzrost b.o.f. może świadczyć o infekcji bakteryjnej, która nakłada się na schorzenie podstawowe i może sygnalizować powikłania jeszcze przed ich manifestacją kliniczną (2, 18).

Badanie poziomu b.o.f. staje się coraz bardziej przydatne przy ocenie skuteczności prowadzonej terapii, głównie w odniesieniu do działania leków przeciwzapalnych w infekcjach czy w chorobach reumatologicznych (19). Fish i wsp. (5) monitorowali leczenie raka jajnika, oznaczając  $\alpha$ -1-kwaśną glikoproteinę, haptoglobinę i  $\alpha$ -1-antytrypsynę. U pacjentów, u których terapia nie spowodowała remisji, poziom oznaczanych białek w surowicy był wysoki.

Obecnie coraz częściej spotyka się w piśmiennictwie doniesienia o wzroście poziomu b.o.f. w wyniku martwicy tkanek spowodowanej niedokrwieniem, urazem mechanicznym czy rozwojem nowotworu. Wzrost poziomu CRP w zawałe mięśnia sercowego obserwowano już od dawna (15). Obecnie podnosi się znaczenie pomiaru stężenia tego białka w diagnostyce zawału niepełnościennego i nietypowego (7) oraz wysuwa wnioski prognostyczne w okresie pozawałowym. Podkreślić należy, że wzrost CRP w surowicy krwi jest proporcjonalny do rozległości martwicy mięśnia sercowego, a także wyprzedza niekiedy zmiany innych dotąd stosowanych wskaźników zawału serca (22).

Podobne obserwacje poczyniono u pacjentów z urazami jamy brzusznej czy po zabiegach operacyjnych. Większość autorów wykazuje powiązania poziomu b.o.f. z rozległością urazu czy zabiegu operacyjnego (4, 19, 23) oraz podkreśla przydatność obserwacji zachowania się tych białek, głównie CRP, w monitorowaniu przebiegu pooperacyjnego pod kątem wystąpienia powikłań, a także w onkologii. Chociaż CRP jest słabym markerem w początkowym stadium choroby nowotworowej, w jej fazie zaawansowanej, gdy powstają przerzuty i ogniska martwicy, poziom tego białka istotnie koreluje ze stanem klinicznym (10, 17).

W diagnostyce schorzeń układu nerwowego jako test diagnostyczny najwcześniej zaczęto wykorzystywać oznaczenie poziomu CRP. Stwierdzono, że poziom tego białka może być bardzo szybkim testem różnicującym wirusowe i bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (9, 13). Najnowsze doniesienia potwierdzają te ustalenia (21), jak również podają, że równoczesne określenie CRP i cytokin w płynie mózgowo-rdzeniowym może być przydatne w ustalaniu etiologii zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (25). Potemkowski i Kosińska (14, 20) oceniali zmiany stężenia CRP w surowicy pacjentów po urazie głowy. Stwierdzili oni znaczny i proporcjonalny do ciężkości urazu wyrzut CRP do krwiobiegu. Interesujące wydaje się spostrzeżenie o dość wysokim poziomie CRP u niektórych pacjentów z klinicznym obrazem wstrząśnienia mózgu. Autorzy tłumaczą to występowaniem u tych pacjentów drobnych ognisk martwicy nie manifestujących się wyraźnym defektem neurologicznym. Sugerują możliwość używania CRP jako testu wskazującego na organiczne uszkodzenie mózgu.

Bartosik (1) i Hłzecka (8) oceniały zachowanie się b.o.f. u pacjentów z ostrym naczyniowym uszkodzeniem mózgu w najwcześniejszym okresie choroby. Stwierdziły, że poziom CRP, fibrynogenu, haptoglobiny i ceruloplazminy we krwi chorych z zawałem mózgu oraz z krwotokiem śródmózgowym wzrasta w sposób istotny statystycznie i jest proporcjonalny do ciężkości stanu klinicznego pacjenta. Najwyższy poziom tych białek wykazano u chorych z krwotokiem śródmózgowym. Ten fakt pozwala stwierdzić, że CRP, fibrynogen, haptoglobina i ceruloplazmina mogą stanowić jedno z kryteriów przydatnych do uściślenia rozpoznania klinicznej postaci udaru mózgu.

Ostatnio ukazało się doniesienie o podniesieniu poziomu b.o.f. w surowicy krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym u dzieci z chorobą nowotworową ośrodkowego układu nerwowego (6). Wzrost ten obserwowano zarówno przed zabiegiem operacyjnym, jak i w okresie 1—8 miesięcy po operacji. Autorzy sugerują, że tak długo utrzymujący się podwyższony poziom b.o.f. po zabiegu operacyjnym może być wyrazem niewygaśnięcia jeszcze procesu nowotworowego.

## PIŚMIENNICTWO

1. Bartosik-Psujek H.: Zachowanie się niektórych białek ostrej fazy we krwi chorych z różnymi postaciami klinicznymi udaru mózgu w najwcześniejszym okresie choroby. Praca doktorska. AM, Lublin 1994.
2. Bobilewicz D. i wsp.: Białko C-reaktywne jako niezależny wskaźnik zakażenia bakteryjnego u chorych chirurgicznych. *Pol. Tyg. Lek.* **40**, 1275, 1986.
3. Buchler M. i wsp.: C-reactives Protein als Entzündungs und Necrosemarker in der Gastroenterologie. *Med. Klin.* **82**, 180, 1987.
4. Colley C. M. i wsp.: Early time course of the acute phase protein response in man. *J. Clin. Pathol.* **36**, 203, 1983.
5. Fish R. G. i wsp.: Changes in serum acute phase protein in ovarian cancer patients receiving Cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) infusion therapy. *Clin. Biochem.* **17**, 39, 1984.
6. Fiszer M. i wsp.: Białka ostrej fazy w płynie mózgowo-rdzeniowym i w surowicy krwi dzieci z nowotworami układu nerwowego. *Neur. Dziec.* **7**, 19, 1995.
7. Harrison S. P.: Pre-albumin and C-reactive protein after acute myocardial infarction. *Med. Lab. Sci.* **44**, 15, 1987.
8. Hżeczka J.: Zachowanie się niektórych czynników ostrej fazy — kwasu sialowego N-acetylonuraminowego całkowitego, kwasu sialowego N-acetylonuraminowego związanego z lipidami, haptoglobiny, ceruloplazminy — we krwi chorych z ostrym naczyniowym uszkodzeniem mózgu w najwcześniejszym okresie choroby. Praca doktorska. AM, Lublin 1994.
9. John M., Raj J. S.: Cerebrospinal fluid C-reactive protein measurement a bedside test in the rapid diagnosis of bacterial meningitis. *J. Trop. Pediatr.* **36**, 213, 1990.
10. Kirchheimer J. C. i wsp.: Relationship between plasma levels of components of the fibrinolytic system and acute phase reactants in patients with uterine malignancies. *Eur. J. Clin. Invest.* **1**, 79, 1990.
11. Koj A.: Reakcja ostrej fazy i klasyfikacja białek ostrej fazy. *Diagn. Lab.* **21** (6), 261, 1985.
12. Koj A.: Biologiczne funkcje białek ostrej fazy. *Diagn. Lab.* **23** (4), 191, 1987.
13. Kopp S., Gillhofer W.: Zur differential-diagnostischen Bedeutung des C-reactiven Protein bei Meningoenzephalitiden. *Wien. Med. Wochenschr.* **29**, 75, 1988.
14. Kosińska K.: Monitorowanie białka C-reaktywnego w surowicy krwi u dzieci po urazach zamkniętych jam ciała. Praca doktorska. PAM, Szczecin 1991.
15. Kroop J. G., Shakman N. H.: The C-reactive protein determination as an index of myocardial necrosis in coronary artery disease. *Am. J. Med.* **22**, 90, 1957.
16. Kushner J.: C-reactive protein and the acute phase response. *Hosp. Pract. Off.* **30**, 21, 1990.
17. Lee F. i wsp.: Serum C-reactive protein as a serum marker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer* **63**, 1567, 1989.
18. Morley J., Kushner J.: Serum CRP levels in disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **389**, 406, 1982.
19. Pepys M. B., Boltz M. L.: Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A-protein. *Adv. Immunol.* **34**, 141, 1983.

20. Potemkowski A.: Dynamika zmian stężenia białka C-reaktywnego po urazach czaszkowo-mózgowych. Praca doktorska. PAM, Szczecin 1986.
21. Przyjałkowski W., Lipowski D., Issa E.: Białko C-reaktywne (CRP) i jego znaczenie w ropnych zapaleniach opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. *Neur. Neurochir. Pol.* **5**, 687, 1995.
22. Pye M. i wsp.: Study of serum C-reactive protein concentration in cardiac failure. *BR. Heart J.* **63**, 228, 1990.
23. Stahl W. M.: Acute phase response to tissue injury. *Crit. Care Med.* **6**, 545, 1987.
24. Speer H., Burns A., Gahr M.: Sequential determination of CRP,  $\alpha$ -1-antitrypsin and haptoglobin in neonatal septicaemia. *Acta Paediatr. Scand.* **72**, 679, 1983.
25. Stearman M., Southgate H. J.: The use of cytokine and C-reactive protein measurements in cerebrospinal fluid during acute infective meningitis. *Ann. Clin. Biochem.* **31**, 255, 1994.
26. Wilson C. i wsp.: C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* **76**, 177, 1989.

Otrzymano 1995.12.03.

#### SUMMARY

Based on Polish and foreign literature the up-to-date knowledge on usefulness of measurement of the level of acute phase proteins in clinical diagnostics is presented. Acute phase proteins may serve as a quick, preliminary test which indicates bacterial infection or necrotic process. They are good markers of treatment efficacy and infectious (bacterial) complications in patients in a hopeless state or with a chronic disease. In neurological diagnostics they are useful in differentiation of bacterial and viral meningitis.

