

# Czy warto oznaczać białko C-reaktywne w żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej?

Is it worth estimating C-reactive protein in venous thromboembolism disease?

Małgorzata Nowak<sup>1</sup>, Jerzy Lewczuk<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Kardiologii z Pododdziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Wrocław

<sup>2</sup>Wydział Nauk o Zdrowiu, Akademia Medyczna, Wrocław

## STĘŻENIE CRP W RÓŻNYCH POSTACIACH VTE

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE) wiąże się z nieprawidłowym stężeniem wielu białek uczestniczących w reakcji zapalnej, hemostazie i uszkodzeniu naczyń [1]. Centralną rolę w odpowiedzi zapalnej odgrywa interleukina 6, jedna z cytokin, od których zależy produkcja białka C-reaktywnego (CRP), przede wszystkim w hepatocytach [2]. U osób zdrowych stężenia CRP wynoszą  $< 5$  mg/l [9], podczas gdy w procesach zapalnych wzrastają  $> 10$  mg/l, przekraczając często 100 mg/l w systemowych procesach zapalnych, nowotworowych i immunologicznych [3]. W pierwszych dniach ostrego incydentu VTE stężenie CRP jest podwyższone, spadając w trakcie leczenia przeciwzakrzepowego nawet do wartości prawidłowych [4]. W jednej z obserwacji chorych z ostrą zakrzepicą żył głębokich (DVT) stężenie CRP przy przyjęciu wynoszące średnio 37,5 mg/l, maksymalnie do 164 mg/l, obniżyło się po 5 dniach do średnio 21,5 mg/l [5]. Stężenie CRP jest podwyższone także w przewlekłych postaciach VTE. W badaniu Quarck i wsp. [6] u chorych z zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym stężenie CRP było znacznie bardziej podwyższone niż w grupie kontrolnej (odpowiednio: 4,0 mg/dl, 95% CI 2,8–5,8 mg/dl i 2,3 mg/dl, 95% CI 1,9–2,7 mg/dl,  $p < 0,0001$ ), zmniejszyło się ono istotnie po 12 miesiącach po endarterektomii płucnej [6].

## WARTOŚĆ CRP W DIAGNOSTYCE VTE

Większość prac dotyczących wartości CRP w VTE koncentrowała się na przydatności tego parametru we wstępnej diagnostyce zatorowości płucnej (PE), zwykle odnosząc się do wartości diagnostycznej D-dimera. Wśród 233 chorych z podejrzeniem DVT stężenia D-dimera i CRP były istotnie podwyższone u osób z potwierdzoną jej diagnozą i korelowały ze sobą,

jednak dodanie do D-dimera CRP nie poprawiało siły rozpoznania [7]. Nordenholz i wsp. [1] zbadali możliwość wykorzystania ilościowej oceny biologicznych markerów do wykrycia PE w Izbie Przyjęć u kolejnych 304 pacjentów diagnozowanych w tym kierunku w dwóch Akademickich Izbach Przyjęć w Stanach Zjednoczonych między sierpniem 2005 a kwietniem 2006 r., z których u 22 rozpoznano VTE. Spośród 50 potencjalnych markerów jedynie D-dimer, CRP i mieloperoksydaza (MPO) wspomagały precyzyjność diagnozy. Natomiast Mitchell i wsp. [8] przyjęli hipotezę, że kombinacja oznaczenia D-dimerów z MPO lub z CRP może znacząco zmniejszyć liczbę niepotrzebnie wykonywanych badań obrazowych w diagnostyce PE w porównaniu z pojedynczym oznaczeniem stężenia D-dimera. Analizując ten sam materiał chorych, wykazali 100-procentową czułość i 59-procentową specyficzność pojedynczego oznaczenia D-dimerów przy stężeniu  $\geq 500$   $\mu$ g/l w rozpoznaniu PE, przy czym odsetek negatywnych wyników badań obrazowych wynosił 38%. Okazało się, że kombinacja oznaczenia D-dimera i MPO (ale nie D-dimera i CRP) istotnie zmniejszała ten odsetek z 38% do 25%.

W nielicznych pracach badano wartość wykluczającą CRP w rozpoznawaniu VTE. Niektóre badania wskazywały na wysoką negatywną wartość CRP  $< 6$  mg/l w wykluczaniu DVT [9] i PE [10]. W innym badaniu opartym na materiale 363 kolejnych chorych porównywano wartość CRP i D-dimera w wykluczeniu PE u pacjentów z małym prawdopodobieństwem klinicznym choroby. Wartość CRP  $< 5$  mg/l wykazywała czułość równą 96,7%, specyficzność — 43% i negatywną wartością predykcyjną — 99,1%, podczas gdy stężenie D-dimera  $< 500$   $\mu$ g/l odpowiednio 96,7%, 67,9% i 99,4%. Bazując na tych danych, autorzy uważali, że standardowe oznaczenie CRP mogłoby służyć do bezpiecznego

### Adres do korespondencji:

lek. Małgorzata Nowak, Oddział Kardiologii z Pododdziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, ul. Kamieńskiego 73a, 51–124 Wrocław, tel: +48 71 327 03 28, 327 03 38, e-mail: gosia.nowak-surmacewicz@wp.pl

Praca wpłynęła: 22.03.2011 r. Zaakceptowana do druku: 23.03.2011 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

wykluczenia PE, zarówno jako jedyny test, jak i w kombinacji z kliniczną oceną prawdopodobieństwa [11]. Przeciwnie wnioski sformułowali jednak autorzy innej pracy opartej na materiale 347 pacjentów z podejrzeniem PE, z których 24% charakteryzowało się małym prawdopodobieństwem klinicznym choroby. Stwierdzono, że CRP < 5 mg/l wykazuje niewystarczającą, bo tylko 84-procentową czułość i 87-procentową negatywną wartość wykluczającą PE [12].

### **ROLA CRP W PROGNOZOWANIU WYSTĄPIENIA VTE W POPULACJI ZDROWEJ I PO PRZEBYTYM INCYDENCIE VTE**

Rola CRP w prognozowaniu wystąpienia VTE jest wciąż niejasna. Sprzeczne dane z obserwacji mogą prowadzić do przekonania, że stężenie CRP w dużym stopniu podlega czynnikom egzogennym. W pracy Vormittag i wsp. [13] wartość hs-CRP była znacząco wyższa u pacjentów, u których wystąpił incydent VTE (214 osób), niż w grupie kontrolnej 104 zdrowych osób ( $p = 0,001$ ). Wartość przewidująca pozostawała nadal istotna statystycznie po uwzględnieniu korelacji z czynnikiem V Leiden, genem protrombiny G20210A i aktywnością czynnika VIII, natomiast traciła istotność statystyczną po uwzględnieniu wskaźnika masy ciała (BMI). W wieloczynnikowej analizie regresji CRP nie okazało się niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia VTE w podgrupach pacjentów z DVT bez objawowej PE, z PE i u pacjentów bez czynników ryzyka. Zbliżone wnioski nasuwały się z analizy genetycznej przeprowadzonej w tym samym ośrodku. Badano w niej, czy homozygota CRP +1444C>T wiąże się z ryzykiem wystąpienia spontanicznej VTE. Genotyp CRP+1444C>T i stężenie CRP w surowicy oceniano u 128 pacjentów z DVT (70 kobiet/58 mężczyzn), u 105 osób z PE (58 kobiet/47 mężczyzn) oraz u 122 osób zdrowych (60 kobiet/62 mężczyzn). Genotyp CRP+1444C>T był znacząco skorelowany ze wzrostem stężenia CRP w surowicy u pacjentów w zdrowej grupie kontrolnej, nie wiązał się nawet ze stężeniem CRP u pacjentów z VTE. Homozygoty z polimorfizmem genu CRP3'UTR +1444C>T nie wykazywały znaczącego wzrostu ryzyka VTE. Powyższe dane wzmocniły tezę, że założenie klinicznie istotnego związku między wyjściowym CRP i wystąpieniem VTE jest błędne [14].

Tymczasem jednak u 10 505 uczestników badania *Atherosclerosis Risk In Communities* (ARIC), u których oceniano związek systemowych markerów zapalnych, w tym wzrostu CRP, z incydentami VTE w średnim okresie obserwacyjnym wynoszącym 8,3 roku, ryzyko jej wystąpienia zwiększało się wraz ze wzrostem wartości CRP. Białko C-reaktywne okazało się w tej grupie niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia VTE [15]. Podobny związek pośrednio wynikał z analizy drugorzędowych punktów końcowych badania JUPITER, która wykazała, że statyny mogą redukować wystąpienie VTE u wcześniej zdrowych osób z wysokim stężeniem CRP i prawidłowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL. Nie ma jednak dotychczas pewnych dowodów, że ta grupa leków mogłaby być brana pod uwagę w profilaktyce i leczeniu VTE [16].

### **WARTOŚĆ CRP W OCENIE RYZYKA CHORYCH Z VTE**

Znaczenie CRP w ocenie ryzyka chorych z rozpoznaną PE pozostaje do ustalenia. W tej kwestii ugruntowane znaczenie mają markery sercowe, przede wszystkim troponiny, które są specyficznymi i czułymi wskaźnikami uszkodzenia mięśnia sercowego, oraz peptydy natriuretyczne będące czułymi markerami funkcji prawej komory. Niskie stężenia troponin, peptydu natriuretycznego typu B (BNP) i N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) identyfikują chorych z PE, u których nie wystąpią poważne zdarzenia w szpitalnym przebiegu choroby [17]. Z kolei wzrost stężenia troponin i BNP pogarsza prognozę pacjentów z PE. Nie wiadomo dokładnie, jaką wartość mogą mieć nowe markery, które odzwierciedlają mechanizm uszkodzenia prawej komory. Należy do nich m.in. mioglobina, wykrywalna w surowicy krwi jeszcze przed podwyższeniem stężenia troponin sercowych. Pruszczyk i wsp. [18] stwierdzili, że podwyższone stężenie mioglobiny jest silnym predyktorem zwiększonego ryzyka śmiertelnych powikłań w okresie hospitalizacji (OR 25, 95% CI 1,3–4,2). W jednym z badań, w którym porównano wartość prognostyczną BNP, troponiny I, D-dimerów, białka chemotaktycznego dla monocytów (MCP-1), metaloproteinazy, mieloperoksydazy (MPO), CRP, kaspazy 3 jako markerów uszkodzenia prawej komory i niekorzystnego rokowania u pacjentów ze stabilną PE, tylko BNP i troponiny I miały znaczącą wartość prognostyczną w przewidywaniu śmiertelności [19].

Przydatność tych biomarkerów do prognozowania PE wydaje się większa niż echokardiograficznych cech uszkodzenia/przeciążenia prawej komory [20], ale dotyczy przede wszystkim okresu szpitalnego [21, 22]. I tak, w badaniu Kuchera i wsp. [23] analiza krzywych 3-miesięcznego przeżycia po PE wskazuje, że wartość prognostyczna troponiny I < 0,06 ng/ml, mającej wysoką ujemną wartość predykcyjną wystąpienia zgonu, w istocie ogranicza się do okresu szpitalnego. W prognozowaniu długoterminowym może zawodzić także wstępna kliniczna ocena ryzyka zgonu będąca podstawą nowej klasyfikacji PE. Wiadomo, że rokowanie szpitalne w PE niestabilnej hemodynamicznie (wysokiego ryzyka) jest zdecydowanie gorsze niż w zatorowości stabilnej hemodynamicznie, te różnice wydają się zanikać w ocenie długoterminowej. Z analizy materiału chorych z rejestru ICOPER wynika, że wprawdzie 90-dniowa śmiertelność w przypadku niestabilnej i stabilnej PE różniła się istotnie (52,4% v. 14,7%), to jednak dotyczyło to okresu szpitalnego; w okresie poszpitalnym krzywe przeżycia dla obu postaci PE przebiegały już równoległe [23].

Przyczyna takich rezultatów obserwacji prawdopodobnie wynika z faktu, że w okresie szpitalnym śmiertelność z powodu PE zależy przede wszystkim od przyczyn związanych z samym zatorom płucnym i następowym uszkodzeniem/przeciążeniem serca, co też dobrze oddaje stężenie biomarkerów. Natomiast o prognozie długoterminowej po incydencie PE mogą decydować ujawniające się już w czasie incydentu zato-

rowego lub później schorzenia towarzyszące, które w subklinicznej formie mogły istnieć przed incydem zatorowym, a nawet sprzyjać jego wystąpieniu. Meneveau i wsp. [24] obserwowali chorych z PE poddanych trombolizii i oceniali ich długoterminowe poszpitalne rokowanie. Przeżycie 1-, 3-, 10-letnie tych pacjentów wyniosło odpowiednio 92%, 79% i 56%, a jednym z najważniejszych samodzielnych czynników prognostycznych okazały się schorzenia nowotworowe (RR 2,03), które były też najczęstszą (31%) przyczyną wszystkich zgonów. W badaniu tym śmiertelność z powodu samej PE wynosiła 18%, w podobnym odsetku o śmiertelności decydowała niewydolność serca [24]. Na znaczny wpływ na odległe rokowanie schorzeń towarzyszących wskazują także wyniki rocznej obserwacji Carson i wsp. [25] obejmującej 399 chorych po incydencie PE. Tylko 2,5% spośród ogólnej liczby 99 zgonów było spowodowanych PE, podczas gdy 22,1% — przewlekłymi infekcjami dróg oddechowych, 16,8% — niewydolnością serca i aż 34,7% — schorzeniami nowotworowymi. Wyniki tych obserwacji sugerują, że odległe rokowanie chorych po incydencie PE może być precyzyjnie wyznaczone przez parametry, które lepiej niż biomarkery sercowe odzwierciedlałyby wpływ nie zawsze jawnych w pierwszej fazie choroby schorzeń współistniejących.

Potencjalnie takimi parametrami mogą być białka ostrej fazy, a więc i CRP, którego stężenie odzwierciedla rozwój przewlekłych procesów zakrzepowych, zapalnych i neoplazmatycznych i które jest predyktorem rozwoju schorzeń sercowo-naczyniowych. Prace oceniające odległą rokowniczą wartość CRP u chorych z VTE są zaledwie sporadyczne. W pracy Marchena Yglesias i wsp. [26] u 100 pacjentów z VTE wstępnie oznaczano stężenie CRP, fibrynogenu, wskaźnik sedimentacji erytrocytów (ESR), stężenie D-dimera, IL-6, IL-8. W czasie 12-miesięcznej obserwacji stwierdzono 5 zgonów, 3 nawroty, 11 krwawień i 43 zespoły pozakrzepowe. Pacjenci, którzy mieli wyższe stężenia IL-6, charakteryzowali się gorszym przeżyciem niż osoby z prawidłowym stężeniem tego markera ( $p = 0,015$ ). Oznaczane w trakcie diagnozowania VTE — IL-6, ESR i CRP okazały się użyteczne w identyfikowaniu pacjentów z wyższym ryzykiem zgonu oraz wystąpienia zespołu pozakrzepowego w ciągu pierwszego roku od rozpoznania [26].

Podsumowując, utrzymywanie się podwyższonego stężenia CRP w zdrowej populacji i u chorych po incydencie VTE może wiązać się z przyszłym wystąpieniem VTE, jednak CRP nie wydaje się samodzielnym czynnikiem tego ryzyka. Wartość CRP wzrasta zarówno w ostrej, jak i w przewlekłej fazie VTE, chociaż nie może być pomocna w jej rozpoznaniu. Nie ma wystarczających dowodów, że w populacji chorych z niskim ryzykiem klinicznym PE prawidłowe CRP może bezpiecznie wykluczyć jej podejrzenie. W czasie leczenia VTE stężenie CRP normalizuje się, natomiast zachowanie się CRP w okresie wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej nie jest dostatecznie udokumentowane. Nie wydaje się, aby CRP mogło konkurować z markerami uszkodzenia i przeciążenia serca w ocenie ryzyka szpitalnego i krótkoterminowego chorych po PE. Natomiast pośrednie dane wynikające z naturalnej historii antyko-

agulowanej VTE, nieoparte dotychczas wystarczającą oceną samego CRP, mogą wskazywać na jego użyteczność w odległym prognozowaniu chorych po incydencie PE.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

### Piśmiennictwo

- Nordenholz KE, Mitchell AM, Kline JA. Direct comparison of the diagnostic accuracy of fifty protein biological markers of pulmonary embolism for use in the emergency department. *Acad Emerg Med*, 2008; 15: 795–799.
- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*, 2003; 111: 1805–1812.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase protein and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, 1999; 340: 448–454.
- Chung T, Connor D, Joseph J et al. Platelet activation in acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*, 2007; 5: 918–924.
- Roumen-Klappe EM, den Heijer M, van Uum SH et al. Inflammatory response in the acute phase of deep vein thrombosis. *Vasc Surg*, 2002; 35: 701–706.
- Quarck R, Nawrot T, Meyns B et al. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 1211–1218.
- Bucek RA, Reiter M, Quenkenberger P et al. C-reactive protein in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Br J Haematol*, 2002; 119: 385–389.
- Mitchell AM, Nordenholz KE, Kline JA. Tandem measurement of D-dimer and myeloperoxidase or C-reactive protein to effectively screen for pulmonary embolism in the emergency department. *Acad Emerg Med*, 2008; 15: 800–805.
- Thomas EA, Cobby MJD. C-reactive protein in the detection of deep venous thrombosis. *Br Med J*, 1989; 299: 1221–1222.
- Franco JA, Gonzales Mangers E, Butler TT. Negative predictive value of C-reactive protein testing. *J Nucl Med*, 1994; 35: 189–190.
- Steehgs N, Goekoop RJ, Niessen RW, Jonkers GJ, Dik H, Huisman MV. C-reactive protein and D-dimer with clinical probability score in the exclusion of pulmonary embolism. *Br J Haematol*, 2005; 130: 614–619.
- Aujesky D, Hayoz D, Yersin B et al. Exclusion of pulmonary embolism using C-reactive protein and D-dimer. A prospective comparison. *Thromb Haemost*, 2003; 90: 1198–1203.
- Vormittag R, Vukovich T, Schonauer V et al. Basal high-sensitivity-C-reactive protein levels in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Thromb Haemost*, 2005; 93: 488–493.
- Vormittag R, Funk M, Mannhalter C et al. C-reactive protein 3'UTR+1444C>T polymorphism in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Atherosclerosis*, 2006; 188: 406–411.
- Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Cushman M. C-reactive protein and venous thromboembolism. A prospective investigation in the ARIC cohort. *Thromb Haemost*, 2009; 102: 615–619.
- Perez A, Bartholomew JR. Interpreting the JUPITER trial: statin can prevent VTE, but more study is needed. *Cleve Clin J Med*, 2010; 77: 191–194.
- Kucher N, Goldhaber SZ. Risk stratification of acute pulmonary embolism. *Semin Thromb Hemost*, 2006; 32: 838–847.
- Pruszczyk P, Bochowicz A, Kostrubiec M, et al. Myoglobin stratifies short-term risk in acute major pulmonary embolism. *Clin Chim Acta*, 2003; 338: 53–56.
- Kline JA, Zeitouni R, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Comparison of 8 biomarkers for prediction of right ventricular hypokinesia 6 months after submassive pulmonary embolism. *Am Heart J*, 2008; 156: 308–314.
- Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest*, 2003; 123: 1947–1952.
- Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2005; 26: 2166–2172.
- Kucher N, Wallman D, Carone A et al. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2003; 24: 1651–1656.
- Kucher N, Rossie E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*, 2006; 113: 577–582.
- Meneveau N, Ming LP, Seronde MF et al. In-hospital and long-term outcome after sub-massive and massive pulmonary embolism submitted to thrombolytic therapy. *Eur Heart J*, 2003; 24: 1447–1454.
- Carson JL, Kelley MA, Duff A et al. The clinical course of pulmonary embolism. *NEJM*, 1992; 326: 1240–1245.
- Marchena Yglesias PJ, Nieto Rodriguez JA, Serrano Martinez S et al. Acute-phase reactants and markers of inflammation in venous thromboembolism disease: correlation with clinical and evolution parameters. *An Med Interna*, 2006; 23: 105–110.