

Co je C-reaktivní protein a jak správně interpretovat jeho zvýšené hodnoty?

MUDr. Pavel Polák, Ph.D.^{1,2,3}, prof. MUDr. Hana Matějovská-Kubešová, CSc.^{1,2}

¹Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Brno

²Klinika interní, geriatric, ošetrovatelství a praktického lékařství, Fakultní nemocnice Brno

³Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

Práce pojednává o patofyziologických procesech zánětu vedoucích k syntéze C-reaktivního proteinu (CRP) a o jeho imunitních funkcích. Zvláštní důraz je kladen na pochopení možných infekčních i neinfekčních příčin indukujících syntézu CRP, dynamiky tvorby a degradace CRP a na úlohu zvýšené hodnoty CRP při indikaci antibiotické léčby.

Klíčová slova: C-reaktivní protein, zánět, autoimunitní onemocnění, nádor, antibiotická léčba.

What is the C-reactive protein and how to correctly evaluate its elevated serum levels?

The work is dedicated to the pathophysiology of inflammatory processes leading to the C-reactive protein (CRP) synthesis and to its immune functions. The understanding of possible infectious and non-infectious causes leading to CRP-synthesis as well as understanding of the dynamics of its synthesis and degradation and of the role of elevated CRP levels in the indication of antibiotic treatment are emphasized.

Key words: C-reactive protein, inflammation, autoimmune disease, tumor, antibiotic treatment.

Úvod

Stanovení hodnoty C-reaktivního proteinu (CRP) je široce dostupné, jednoduché, rychlé a relativně levné vyšetření. V současnosti se CRP stanovuje především jako biomarker zánětu a kardiovaskulárního rizika. Předkládaná práce si klade za cíl shrnout dosavadní poznatky o struktuře a funkci CRP především s ohledem na zánětlivé procesy a zdůraznit faktory ovlivňující hodnocení tohoto parametru v každodenní klinické praxi.

Historie

C-reaktivní protein je evolučně konzervovaná molekula, jejíž analog byl prokázán i v hemolymfě hroznatce ostrorepa amerického (*Limulus polyphemus*) přežívajícího z prvohorního paleozoika. U vyšších organismů vykazuje struktura CRP vysoký stupeň homologie (ryby, obojživelníci, ptáci, savci). Funkce CRP je

rozpoznávací i efektorová a vykazuje velké mezidruhové rozdíly – např. u myši nepatří CRP mezi reaktanty akutní fáze. C-reaktivní protein byl poprvé popsán Tillem a Francisem v roce 1930. Izolace CRP se poprvé zdařila v roce 1941 MacLeodovi a Averovi. V 50. letech 20. století byly prokázány zvýšené hodnoty CRP u bakteriálních i virových infekcí, u akutního infarktu myokardu a dále i u nádorových či autoimunitních onemocnění (1).

Genetické faktory

V hodnotách CRP se vyskytují rasové i etnické rozdíly. Gen pro syntézu CRP je umístěn na chromozomu 1 (1q21-q23). V tomto genu se vyskytují četné polymorfismy s vertikálním přenosem ve 30–50%. Genomové studie prokázaly souvislost hodnot CRP s mutacemi v genech pro syntézu receptoru pro IL-6 (IL6R), IL-6, receptoru pro IL-1 (IL1R) a v molekulách účastnících se

metabolizmu cukrů a tuků. Nejvyšší hodnoty CRP byly v genomových studiích pozorovány u Afričanů. Individuální zánětlivá reakce je dále ovlivněna polymorfismy v genech kódujících fibrinogen, IL-1 β a inhibitor aktivátoru plasminogenu (plasminogen activator inhibitor, PAI) (2). Tyto údaje jsou významné pro hodnocení hodnoty CRP v každodenní praxi: Jedna a táž hodnota CRP u dvou jedinců může odpovídat různé intenzitě zánětlivého procesu.

Struktura a funkce C-reaktivního proteinu

C-reaktivní protein patří do rodiny proteinů zvaných pentraxiny. Tyto proteiny cirkulují v plazmě a slouží jako solubilní receptory (pathogen-recognition-receptors, PRR) rozpoznávající specifické molekulární struktury invadujících patogenů a poškozených buněk (pathogen-associated molecular patterns,

PAMPs), a jsou tedy součástí vrozené imunity. Mezi pentraxiny s krátkým řetězcem řadíme CRP a sérový amyloid P (SAP), mezi pentraxiny s dlouhým řetězcem patří neuronální pentraxiny 1 a 2, apexin a protein označovaný XL-PXN1 (3, 4). Funkce CRP jsou obdobné funkci imunoglobulinů: Aglutinuje antigenní struktury, fixuje komplement, indukuje edém bakteriálního pouzdra, usnadňuje opsonofagocytózu vazbou na Fcγ-receptor a účastní se clearance bakteriálních a umírajících buněk. Vazba CRP na FcγR vede k fagocytóze, endocytóze, uvolnění mediátorů zánětu a k aktivaci komplementu. Důsledkem je buněčná smrt řízená protilátkami (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC). Dále CRP interaguje s inhibičním faktorem komplementu faktorem H a s bílkovinou vázající C4 faktor (C4-binding protein), což je hlavní regulátor klasické a lektinové cesty aktivace komplementu. Důsledkem je vyvážená funkce komplementu a optimální opsonizace bez poškození vlastních tkání (5–7). Za zmínku stojí skutečnost, že C-reaktivní protein je schopen vázat i jaderné struktury, jako jsou histony, chromatin a malé ribonukleoproteiny. Díky této vazbě dochází k bezpečnému odstranění molekul potenciálně indukujících patologickou imunitní autoreaktivitu (8, 9).

C-reaktivní protein je součástí odpovědi akutní fáze. Po úvodním stimulu (infekce, trauma, tkáňové poškození – ischemie, nekróza apod.) dochází k aktivaci imunitních buněk včetně fibroblastů a endotelií. Důsledkem je zvýšená produkce interleukinu-1 (IL-1), interleukinu-6 (IL-6) a faktoru nádorové nekrózy-α (tumor necrosis factor-alfa, TNF-α). Následně je v hepatocytech zahájena syntéza tzv. bílkovin akutní fáze, kam se mj. řadí i faktory komplementu, koagulační faktory, inhibitory proteáz a CRP. Hlavním stimulem pro syntézu CRP je přitom IL-6. Syntéza CRP může být zvýšena až 1 000×. Samotná maximální hodnota CRP je zčásti ovlivněna druhem stimulu: Nejvyšší hodnoty byly pozorovány u sepse způsobené gramnegativními bakteriemi. V časných stadiích sepse však vykazují hodnoty CRP nízkou senzitivitu – signifikantní vzestup je pozorován teprve v odstupu 10–12 hodin nutných pro jeho syntézu. Citlivějším parametrem pro diagnostiku sepse v časném stadiu je stanovení hodnot IL-6 (senzitivita 80–100%). Oproti tomu

dosahují hodnoty prokalcitoninu (PCT) v séru svého vrcholu za 6–8 h po úvodním stimulu. Výrazně zvýšené hodnoty CRP jsou pozorovány při rozsáhlých nekrotických procesech, jako je těžká pankreatitida, rozsáhlý infarkt myokardu nebo po intervenčním embolizačním zákroku, dále u fraktur, po operaci či při popáleninovém traumatu. Hodnota CRP není ovlivněna užíváním imunosupresiv či nesteroidních antiflogistik, pokud tyto léky neovlivňují přímo aktivitu základního onemocnění (např. autoimunitního procesu).

Poločas degradace CRP v séru dosahuje přibližně 19 h, a to nezávisle na plazmatické koncentraci. Clearance CRP je zajištěna hepatocyty; je monoexponenciální a nezávislá na sérové hodnotě či na patofyziologických okolnostech. Proto představuje CRP dobrý marker aktivity onemocnění. Ukazuje se, že mnohem cennější než jednorázové stanovení hodnoty CRP je posouzení vývoje v čase – dynamika parametrů zánětu. Ve studii provedené Davidsonem byla studována dynamika parametrů zánětu u kojenců po kardiokirurgické operaci s cílem rozlišit mezi tkáňovým poškozením a rozvíjející se nemocniční sepsí. První den po operaci byl sledován prudký vzestup hodnot CRP i PCT. Ve skupině bez infekčních komplikací docházelo během 24 h k prudkému poklesu hodnot PCT, zatímco hodnota CRP ve většině případů ještě narůstala během dalších 72 hodin. Mezi skupinou dětí bez infekčních komplikací nebyly v porovnání s kojenci trpícími infekčními komplikacemi signifikantní rozdíly v hodnotě CRP (10). Zajímavá pozorování publikoval Kelly, jenž popsal i sezónní výkyvy hodnot CRP (vyšší hodnoty byly pozorovány v zimě) (11).

C-reaktivní protein, ateroskleróza a kardiovaskulární onemocnění

V posledních letech byl C-reaktivní protein a jeho vysoce senzitivní forma (high sensitive C-reaktivní protein, hsCRP) snad nejvíce studován v kardiologii. Hodnoty CRP i hsCRP korelují s kardiovaskulárním rizikem, se stupněm endoteliální dysfunkce a s nedostatečnou syntézou oxidu dusnatého (NO). Hodnota CRP je nezávislým prediktorem zvýšeného rizika ischemické choroby srdeční, myokardiálního infarktu, náhlé srdeční smrti, cévní mozkové příhody, arteriál-

ní hypertenze a ischemické choroby dolních končetin. U pacientů s obezitou a vysokým kardiovaskulárním rizikem predikuje zvýšená sérová hodnota CRP rozvoj diabetes mellitus 2. typu. U pacientů se zvýšenými hodnotami CRP dochází k rychlejší progresi aterosklerózy v důsledku zvýšené proliferace monocytů, snížené aktivity tkáňového aktivátoru plasminogenu v endoteliálních buňkách a zvýšené aktivace hladké svaloviny cév. C-reaktivní protein váže modifikované i nemodifikované formy lipoproteinů o nízké hustotě (LDL). Takto vzniklé komplexy jsou poté fagocytovány makrofágy, které se účastní chronického zánětu v dysfunkčním endotelu. Značná depozita CRP byla pozorována v ložiscích myokardiální nekrózy při srdečním infarktu, dále v nervové tkáni při cévní mozkové příhodě, ale i při Alzheimerově demenci. Vyšší sérové hodnoty CRP jsou pozorovány i u kuřáků a u jedinců s chronickou periodontitidou (12–15).

C-reaktivní protein, nádorová a autoimunitní onemocnění

U některých imunopatologických stavů jsou hodnoty CRP prakticky v normě – jedná se např. o sklerodermii, ulcerózní kolitidu, Sjögrenův syndrom, choroby štetu proti hostiteli (graft versus host disease, GvHD) nebo leukemii. U revmatoidní artritidy, juvenilní revmatoidní artritidy, Crohnovy choroby, vaskulitid a ankylozující spondylitidy představuje CRP diagnostický i prognostický nástroj.

U revmatoidní artritidy je CRP markerem aktivity onemocnění: Počet kostních erozí i roční úbytek trabekulární kostní tkáně koreluje se sérovou hodnotou CRP. Výrazně zvýšené hodnoty CRP při první atace onemocnění vykazují negativní prediktivní hodnotu pro první remisi revmatoidní artritidy.

U systémového lupus erythematoses (SLE) bývají hodnoty CRP jen nesignifikantně zvýšeny v důsledku tvorby protilátek proti CRP. Zvýšené hodnoty CRP u systémového lupus erythematoses tedy zpravidla svědčí pro bakteriální infekci. C-reaktivní protein však významně přispívá k patogenezi SLE: imunokomplexy CRP a nukleoproteinů indukují tvorbu specifických antinukleárních protilátek (16).

U zdravých jedinců představují zvýšené hodnoty CRP riziko rozvoje nádorového onemocnění v budoucnosti. U rozvinutých ná-

dorových onemocnění koreluje hodnota CRP s úbytkem tělesné hmotnosti, se syndromem anorexie/kachexie a s rozsahem či rekurencí onemocnění. U mnohočetného myelomu, maligního melanomu, lymfomu, karcinomu ovarii, ledvin anebo zažívacího traktu jsou zvýšené hodnoty CRP spojeny s nepříznivou prognózou.

K dalším onemocněním a stavům, u nichž je pozorována zvýšená hodnota CRP, patří syndrom akutní respirační tísně dospělých (adult respiratory distress syndrome, ARDS) nebo chemická pneumonitida. Zvláštním případem je zvýšená hodnota CRP při podávání nitrožilních imunoglobulinů nebo protilátek proti T-lymfocytům (17).

C-reaktivní protein a infekční onemocnění

U virových onemocnění bývají poměrně pravidelně pozorovány hodnoty CRP do 40–50 mg/l. Velmi obecně řečeno je příčinou tohoto jevu prvotní nespecifická obranná reakce organismu.

Bakteriální sepse patří mezi nejčastější příčiny úmrtí v rozvinutých zemích (5–10 % všech úmrtí/rok). Senzitivita CRP pro průkaz infekce se při hodnotách CRP nad 80 mg/l pohybuje mezi 68–93 % se specifitou 61–86 %. Při současném výskytu febrilií nad 38,2 °C dosahuje specifita takto zvýšené hodnoty CRP pro diagnostiku bakteriální infekce 100 %. U pacientů s jaterním selháním jsou logicky pozorovány nízké hodnoty CRP. U vyčerpaných jedinců a u seniorů dochází k vzestupu hodnot CRP pomaleji, což může zpočátku mitigovat závažnost situace. Výrazně zvýšené hodnoty CRP pravidelně doprovází bakteriální infekce kůže a podkožního vaziva, plicní, intraabdominální a urogenitální bakteriální infekce a abscesy. U nekomplikovaných střevních onemocnění (v našich podmínkách nejčastěji kamylobak-

terióza a salmonelóza) není i výrazně zvýšená hodnota CRP nutně indikací k zahájení antibiotické léčby.

U malárie je CRP dobrým markerem k posouzení závažnosti a průběhu onemocnění. Mezi prediktory závažného průběhu malárie patří vysoké hodnoty CRP společně s anémií, hypoglykemií a vzestupem aktivity aminotransferáz.

U viscerální leishmaniózy se CRP uplatňuje jako opsonin leishmanií; modifikuje membránu erytrocytů a brání jejich destrukci. C-reaktivní protein je zřejmě nezbytný k proměně leishmanií v amastigotní formy.

Zvýšené hodnoty CRP bývají pozorovány i u systémové mykózy.

U některých chronických bakteriálních infekcí je imunitní systém stimulován odlišným způsobem, a proto nebývá zvýšená hodnota CRP přítomna (např. tuberkulóza, kapavka, lues nebo lymeská borelióza).

Je vhodné zdůraznit, že prostá bakteriální kolonizace pokožky či sliznic nestimuluje syntézu reaktantů akutní fáze včetně CRP (18–20).

C-reaktivní protein a terapie antibiotiky

V ideálním případě je antibiotická terapie indikována u jedince s klinickými známkami lokální či systémové infekce, s prokázaným bakteriálním (!) patogenem a dle výsledků antibiogramu. Volba jednotlivého preparátu pak zohledňuje další významné faktory (alergie v anamnéze, funkci ledvin a jater, farmakokinetiku daného léčiva). Ze všech výše uvedených faktů vyplývá, že indikace antibiotické léčby by nikdy neměla být založena pouze a izolovaně na zvýšené hodnotě CRP. Úlohou klinika je důkladné a individuální posouzení vyšetřovaného jedince. Pokud je terapie antibiotiky zahájena, svědčí pro její účinnost progresivní zlepšení klinického stavu (plný efekt antibiotik se rozvíjí až v odstupu 24–48 hodin!) a postupná úprava počtu leukocytů a hodnoty

CRP do referenčního rozmezí. Pokud antibiotická léčba nevede během několika dnů ke zmíněnému příznivému klinickému a laboratornímu vývoji, pak je nutno systematicky vyloučit i jiné, neinfekční, příčiny daného stavu. V případě selhání původní léčby a trvání bakteriální infekce, by měl být k další léčbě zvolen preparát s jiným mechanismem účinku. V klinické praxi jsou nejčastěji využívány betalaktamy (především peniciliny a cefalosporiny) blokující syntézu stěny bakteriální buňky; chinolonová antibiotika (inhibitory gyrázy – enzymu nutného pro syntézu nukleových kyselin); tetracykliny, makrolidy a cotrimoxazol (inhibitory proteosyntézy). V případě nadále chybějící klinické i laboratorní odpovědi na zavedenou léčbu je vhodné podávání antibiotik úplně přerušit a naprosto systematicky vyloučit veškeré možné fokusy infekce (odontogenní oblast, ORL oblast, endokarditida, plicní záněty, komplikace v intraabdominální dutině či v gynekologické oblasti, zánětlivé procesy v muskuloskeletálním systému včetně osového skeletu) a pátrat po možném autoimunitním či nádorovém onemocnění.

Výstupy pro praxi

- CRP není specifický marker infekčního (bakteriálního) onemocnění. Ke zvýšení hodnot CRP dochází při jakémkoli neinfekčním zánětu (např. autoimunitním nebo nádorovém onemocnění) a při tkáňové nekróze (ischémii, embolii, po operačním výkonu). Hodnota CRP přímo koreluje s rozsahem tkáňového poškození. U virových onemocnění mohou hodnoty CRP dosahovat až 50 mg/l.
- Při indikaci antibiotické léčby je v klinické praxi vhodné sledovat dynamiku parametrů zánětu (CRP, počet leukocytů, diferenciální rozpočet subpopulací leukocytů) v kontextu s klinickým stavem pacienta.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

LITERATURA

1. Mukerji R, Mirza S, Roche AM, et al. Pneumococcal surface protein A inhibits complement deposition on the pneumococcal surface by competing with the binding of C-reactive protein to cell-surface phosphocholine. *J Immunol.* 2012; 189(11): 5327–5335.
2. Reiner AP, Beleza S, Franceschini N, et al. Genome-wide association and population genetic analysis of C-reactive protein in African American and Hispanic American women. *Am J Hum Genet.* 2012; 91(3): 502–512.
3. Du Clos TW. Pentraxins: structure, function, and role in inflammation. *ISRN Inflamm.* 2013; 2013: 379040.
4. Lu J, Marjon KD, Mold C, et al. Pentraxins and Fc receptors. *Immunol Rev.* 2012; 250(1): 230–238.
5. Braunschweig A, Józsi M. Human pentraxin 3 binds to the complement regulator C4b-binding protein. *PLoS One.* 2011; 6(8): e23991.
6. Mihlan M, Blom AM, Kupreishvili K, et al. Monomeric C-reactive protein modulates classic complement activation on

- necrotic cells. *FASEB J.* 2011; 25(12): 4198–4210.
7. Perkins SJ, Okemefuna AI, Nan R. Unravelling protein-protein interactions between complement factor H and C-reactive protein using a multidisciplinary strategy. *Biochem Soc Trans.* 2010; 38(4): 894–900.
8. Sundgren NC, Zhu W, Yuhanna IS, et al. Coupling of Fcγ receptor I to Fcγ receptor IIb by SRC kinase mediates C-reactive protein impairment of endothelial function. *Circ Res.* 2011; 109(10): 1132–1140.

9. Thiele JR, Habersberger J, Braig D, et al. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein localizes and aggravates inflammation: in vivo proof of a powerful proinflammatory mechanism and a new anti-inflammatory strategy. *Circulation*. 2014; 130(1): 35–50.
10. Davidson J, Tong S, Hauck A, et al. Kinetics of procalcitonin and C-reactive protein and the relationship to postoperative infection in young infants undergoing cardiovascular surgery. *Pediatr Res*. 2013; 74(4): 413–419.
11. Kelly GS. Seasonal variations of selected cardiovascular risk factors. *Altern Med Rev*. 2005; 10(4): 307–320.
12. Best LG, North KE, Tracy RP, et al. Genetic determination of acute phase reactant levels: the strong heart study. *Hum Hered*. 2004; 58(2): 112–116.
13. Kong H, Qian YS, Tang XF, et al. C-reactive protein (CRP) gene polymorphisms, CRP levels and risk of incident essential hypertension: findings from an observational cohort of Han Chinese. *Hypertens Res*. 2012; 35(10): 1019–1023.
14. Shah T, Newcombe P, Smeeth L, et al. Ancestry as a determinant of mean population C-reactive protein values: implications for cardiovascular risk prediction. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010; 3(5): 436–444.
15. Zimmermann O, Li K, Zaczekiewicz M, et al. C-reactive protein in human atherogenesis: facts and fiction. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014: 561428.
16. Ammitzbøll CG, Steffensen R, Bøgsted M, et al. CRP genotype and haplotype associations with serum C-reactive protein level and DAS28 in untreated early rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16(5): 475.
17. Cieślík P, Hrycek A. Long pentraxin 3 (PTX3) in the light of its structure, mechanism of action and clinical implications. *Autoimmunity*. 2012; 45(2): 119–128.
18. Polák P, Bortlíček Z, Vrba M, et al. Kdy indikovat empirickou antibiotickou léčbu u akutní komunitní gastroenterokolitidy suspektní bakteriální etiologie? *Klin Mikrobiol Inf Léč*. 2015; 21(1): 24–28.
19. Hofer N, Zacharias E, Müller W, et al. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*. 2012; 102(1): 25–36.
20. Sankar V, Webster NR. Clinical application of sepsis biomarkers. *J Anesth*. 2013; 27(2): 269–283.