

*Katedra i Klinika Chirurgii Naczyń AM w Lublinie

**Katedra Epizootologii i Klinika Chorób Zakaźnych AR w Lublinie

PIOTR NIEDZIELA*, JERZY MICHALAK*, KRZYSZTOF KOSTRO**,
KATARZYNA WOJCICKA-LORENOWICZ**

*Przydatność oznaczania białka C-reaktywnego w monitorowaniu
leczenia chorych z powodu żylnego owrzodzenia goleni*

The usefulness of determination of C-reactive protein in monitoring patients
with chronic leg ulcers

Jednym z aktualnych problemów w medycynie jest przewlekła niewydolność żylna manifestująca się obrzękiem, bólem i owrzodzeniem kończyn (12, 14). Niemniej jednak pomimo licznych badań patomechanizm tworzenia się owrzodzeń nie został dotychczas w pełni wyjaśniony. Istnieje pogląd, że jedną z przyczyn owrzodzeń jest utrzymujące się przewlekłe nadciśnienie w układzie żylnym oraz związane z nim zaburzenia w mikrokrażeniu (1, 11, 14, 16). W obrazie histologicznym na obwodzie owrzodzenia występuje naciek zapalny o charakterze przewlekłym (3, 4). Możliwość określenia natężenia procesów zapalnych w miejscu owrzodzenia posiada dużą wartość prognostyczną (10).

Wraz z pojawieniem się miejscowej odpowiedzi zapalnej jest indukowana odpowiedź ostrej fazy, mająca na celu ograniczenie zapalenia, usunięcie czynnika uszkadzającego i przywrócenie homeostazy organizmu. W jej przebiegu dochodzi m. in. do zmiany stężenia szeregu białek surowicy zaliczanych do białek ostrej fazy – *acute phase proteins* (8, 13, 15, 17). U ludzi „pozytywnym” białkiem ostrej fazy pierwszego rzutu jest białko C-reaktywne (CRP – *C-reactive protein*). W piśmiennictwie brak prac dotyczących kształtowania się poziomu białka C-reaktywnego u chorych w przebiegu przewlekłej niewydolności żylnnej.

Stąd też celem pracy było określenie stężenia białka CRP u chorych z troficznym owrzodzeniem goleni oraz ocena jego przydatności w monitorowaniu skuteczności zastosowanej terapii.

MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto 11 mężczyzn i 23 kobiety w wieku od 32 do 67 lat, leczonych z powodu żyłnego owrzodzenia goleni w Klinice Chirurgii Naczyni Akademii Medycznej w Lublinie. Badaniem przedmiotowym u wszystkich chorych stwierdzono wyczuwalne tętno na tętnicy piszczelowej tylnej i grzbietowej stopy. Z badań wykluczono chorych z cukrzycą, małopłytkowością oraz te osoby, które nie wyraziły zgody na proponowane leczenie. U wszystkich chorych stwierdzono owrzodzenia o średnicy od 1,5 cm do 6 cm na przyśrodkowej powierzchni goleni. Jedno owrzodzenie stwierdzono u 83 % chorych, dwa owrzodzenia u 15 % i trzy owrzodzenia u 2 % chorych. Na obwodzie owrzodzenia obserwowano obecność odczynu zapalnego, natomiast w jego części środkowej obficie sączące zmiany martwicze.

Schemat postępowania leczniczego dla wszystkich chorych objętych badaniem był jednakowy. W leczeniu ogólnym stosowano preparaty pentoksyliny w dawce dobowej 1200 mg, leki naczyniوسzczelniające (Venoruton, Troxevasin, Detralex, Troxerutin), a w razie potrzeby leki przeciwbólowe. W leczeniu miejscowym zastosowano maść Iruxol mono (Knoll AG). Zawiera ona w swoim składzie zespół enzymów proteolitycznych otrzymanych z *Clostridium histolyticum* (2, 6). Maść przykładano równomiernie na całą powierzchnię owrzodzenia jeden raz dziennie. W trakcie leczenia powierzchnię owrzodzeń zwilżano roztworem soli fizjologicznej, a podczas zmiany opatrunków przemywano 3% roztworem wodnego kwasu bórnego. Leczenie kontynuowano do momentu całkowitego oczyszczenia owrzodzenia.

Stężenie białka C-reaktywnego w surowicy krwi obwodowej oznaczano metodą immunoelektroforezy raketkowej wg Laurella opisaną w pracy Mackiewicz i wsp. (12). Krew do badań pobierano przed leczeniem oraz w 20, 40 i 60 dniu prowadzonej terapii.

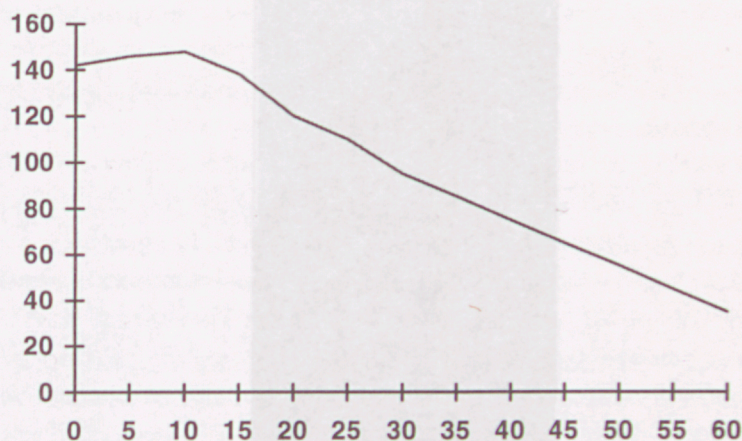
Wyniki poddano komputerowej analizie statystycznej. Obliczono wartość średnią, medianę, wartość modalną, wariancję i odchylenie standardowe oraz przeprowadzono analizę regresji krzywo liniowej stężenia białka C-reaktywnego.

WYNIKI

Do określenia szybkości gojenia owrzodzeń zastosowano linearną metodę oceny wg G o r i n (9), na podstawie której wskaźnik gojenia jest iloczynem zmiany powierzchni i średniego wymiaru owrzodzenia (od brzegu do jego centrum). Ten sposób postępowania umożliwił obiektywne porównanie szybkości gojenia ran różniących się zarówno wielkością, jak i kształtem. W trakcie leczenia zaobserwowano, że niezależnie od wielkości owrzodzeń zróżnicowany był czas ich gojenia i wynosił on od 2 do 8 tygodni. Po zastosowaniu miejscowym maści Iruxol mono u wszystkich chorych nastąpiło całkowite oczyszczenie owrzodzenia, z tym że u 20% chorych powierzchnia owrzodzenia nie została pokryta nowym naskórkiem.

Wyniki oznaczania stężenia białka C-reaktywnego u chorych z troficznym owrzodzeniem goleni przedstawiono w tab. 1. Z zawartych w niej danych wynika, że stężenie białka C-reaktywnego ściśle korelowało z nasileniem miejscowego procesu zapalnego. Nie zaobserwowano natomiast różnic w stężeniu białka

stężenie CRP
(mg/ml)



dni

Ryc. 1. Krzywa regresji stężenia białka C-reaktywnego w trakcie leczenia
Regression curve of C-reactive protein concentration in the course of therapy

Tab. 1. Stężenie białka C-reaktywnego u chorych przed i w trakcie leczenia (mg/l)
Concentration of C-reactive protein in patients before and in the course of therapy (mg/l)

Dni badania	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wartość średnia	Mediana	Modalna	Wariancja	Odchylenie standardowe
0	47	300	146	129	120	5610	75
20	40	134	85	100	100	1576	40
40	8	88	48	53	53	776	28
60	2	28	20	18	12	314	17

C-reaktywnego w zależności od wielkości powierzchni owrzodzenia. Najwyższe średnie wartości stężenia białka C-reaktywnego stwierdzono u chorych, u których w miejscu owrzodzeń obserwowano dużą ilość tkanki martwiczej. Po zastosowaniu leczenia w kolejnych terminach oznaczeń obserwowano wyraźny spadek stężenia białka C-reaktywnego w surowicy. W 60 dniu oznaczeń u większości leczonych chorych średnie wartości białka CRP kształtowały się na poziomie zbliżonym do fizjologicznego, natomiast u części pacjentów pomimo całkowitego wygojenia owrzodzenia stężenie białka CRP utrzymywało się w dalszym ciągu na istotnie wyższym poziomie (średnio 20 mg/l) w porównaniu do wartości fizjologicznych



Fot. 1. Owrzodzenie żyłne podudzia przed leczeniem
Venous leg ulcers before treatment



Fot. 2. Owrzodzenie w trakcie leczenia
Ulcers in the course of treatment



Fot. 3. Wygojone owrzodzenie
Cured ulcer

(<5 mg/l). U chorych z podwyższonym poziomem białka CRP notowano nawroty choroby.

Kinetykę stężenia białka C-reaktywnego w badanej grupie chorych opisano przy pomocy krzywej regresji drugiego stopnia i przedstawiono na ryc. 1. Równanie regresji drugiego stopnia wyrażono wzorem $y=142+0,72x-0,1 \cdot 2$. Kwadrat współczynnika regresji wielokrotnej wynosił $R=0,28$. Przebieg krzywej regresji potwierdza, że w trakcie leczenia następował wyraźny spadek stężenia białka C-reaktywnego w surowicy pacjentów z troficznymi owrzodzeniami goleni.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Owrzodzenia troficzne goleni, będące jednym z głównych objawów przewlekłej niewydolności żylniej, są niezwykle trudne do wygojenia. W ich leczeniu oprócz kompresoterapii, elewacji kończyny i stosowania leków flebotropowych ważną rolę odgrywa także terapia miejscowa, której celem jest usunięcie martwych tkanek, likwidacja odczynu zapalnego i zapewnienie odpowiednich warunków do tworzenia ziarniny (5, 7). Istotną rolę w procesie naprawczym uszkodzonych tkanek przypisuje się enzymom degradującym kolagen, a w szczególności kolagenazom. W prawidłowo gojących się owrzodzeniach dochodzi z reguły do całkowitego oczyszczenia rany w wyniku rozkładu kolagenu przez enzymy proteolityczne, uwalniane miejscowo przez aktywowane makrofagi, granulocyty, komórki śródbłonna i fibroblasty. Niedobór tych enzymów, będący następstwem zaburzeń czynnościowych wymienionych komórek, uważany jest za główną przyczynę

trudno gojących się owrzodzeń (2, 10). Dlatego też w badaniach własnych zastosowano maść IruXol mono, zawierającą specyficzną kolagenazę. U większości chorych podany miejscowo preparat spowodował całkowite oczyszczenie owrzodzenia, co umożliwiło prawidłowe ziarninowanie i wygojenie ran oraz wytworzenie blizny. Natomiast u 3% chorych nie uzyskano pozytywnych efektów leczenia, co znajduje potwierdzenie w piśmiennictwie (2, 4, 5).

Jednym z wczesnych markerów umożliwiających ocenę stopnia nasilenia procesów zapalnych jest surowicze białko C-reaktywne, którego przydatność oznaczania wykazano w monitorowaniu przebiegu i leczenia wielu chorób (8, 13, 17). Również wyniki badań własnych wskazują na celowość oznaczania białka CRP u chorych z troficznym owrzodzeniem goleni. Analiza statystyczna uzyskanych wyników badań umożliwiła podanie równań matematycznych opisujących stężenia białka CRP podczas leczenia żylnych owrzodzeń goleni. Szybsze obniżanie poziomu białka C-reaktywnego w porównaniu do czasu wygojenia owrzodzeń wskazuje na przydatność jego oznaczania jako wskaźnika prognostycznego w trakcie leczenia chorych ze zmianami troficznymi. U niektórych chorych pomimo całkowitego wygojenia owrzodzeń, utrzymywanie się stężenia białka CRP na istotnie wyższym poziomie w porównaniu do wartości fizjologicznych wskazuje na przewlekły proces zapalny, który był prawdopodobnie jedną z przyczyn nawrotu owrzodzenia. Dlatego też okresowe oznaczanie białka C-reaktywnego u chorych po zakończonej terapii jest przydatnym wskaźnikiem, określającym stopień ryzyka wystąpienia nawrotów troficznego owrzodzenia goleni.

WNIOSKI

1. Oznaczanie poziomu białka C-reaktywnego w surowicy chorych z troficznym owrzodzeniem goleni umożliwia dokonanie oceny skuteczności zastosowanego leczenia.
2. Maść IruXol mono daje zadowalające efekty i może być zalecanym preparatem stosowanym miejscowo u pacjentów z owrzodzeniem goleni.

PIŚMIENNICTWO

1. Allegra C.: The role of the microcirculation in venous ulcers. *Phlebolympology* **2**, 3, 1994.
2. Bakhmudov B. R.: The efficacy of using an IruXol ointment in treating alveolitis. *Stomatologia (Moskwa)* **72**, 71, 1993.
3. Bradbury A., Murie I., Ruckley C.: Role of the leucocyte in the pathogenesis of vascular disease. *Br. J. Surg.* **80**, 1503, 1993.
4. Bergqvist D., Lindholm C., Nelzeen O.: Chronic leg ulcers: the impact of venous disease. *J. Vasc. Surg.* **29**, 752, 1998.

5. Charles H., Callicott C., Mathurin D.: Management of venous leg ulcers. *J. Wound Care* **7**, 512, 1998.
6. Dolgova G. V., Berezhinskaia V. V.: Experimental study of a novel formulation for local application based on gentamycin, erythromycin and protease C. *Antibiot. Khimioter.* **35**, 28, 1990.
7. Fraki J. E.: Protein catabolism in the skin. *Biochemistry and physiology of the skin*. Oxford University Press **35**, 338, 1983.
8. Gordon A. H., Koj A.: The acute phase response to injury and infection. Elsevier, Amsterdam 119, 1985.
9. Gorin D. R.: The influence of wound geometry on the measurement of wound healing rates in clinical trials. *J. Vasc. Surg.* **23**, 524, 1996.
10. Hach W., Hach-Wunderle V.: Die Rezirkulationskreise der Primären Varikose. Springer-Verlag, Berlin, 61, 1994.
11. Jacobs M. J. H. M.: Assessment of the microcirculation. *Critical Ischemia* **2**, 23, 1992.
12. Mackiewicz A., Wiktorowicz K., Mackiewicz S.: Comparison of three immunoassays for C-reactive protein determination. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **33**, 693, 1985.
13. Mackiewicz A.: Acute phase proteins and transformed cells. *Int. Rev. Cytol.* **170**, 225, 1997.
14. Nicolaides A. N.: Venous disease and phlebotomy. *Phlebology* **7**, 1, 1992.
15. Saharay M., Addison I., Shields D., Scurr I., Coleridge Smith P.: *In vivo* leucocyte emigration and locomotion in tissue in response to experimental venous hypertension. *Br. J. Surg.* **83**, 682, 1996.
16. Scurr J. H., Coleridge-Smith P. D.: The microcirculation in venous disease. *Angiology* **45**, 537, 1994.
17. Shakespeare P. G., Ball A. J., Spurr E. D.: Serum protein changes after abdominal surgery. *Ann. Clin. Biochem.* **26**, 49, 1989.

SUMMARY

The usefulness of determination of C-reactive protein in sera was evaluated in monitoring patients with chronic leg ulcers. The level of CRP strictly correlated with intensity of inflammatory reaction, but it was not correlated with the area of ulceration. The highest mean concentration of CRP was found in patients with a large amount of necrotic tissue in ulcers. Therapy decreased the concentration of CRP to a physiological amount in a greater part of treated persons. However, in some patients irrespectively of a complete ulcer healing CRP persisted in statistically significantly higher level than physiological. Determination of the CRP in sera of patients after therapy may be used as an early prognosis of the chronic leg ulcers recurrency.