

**РОЛЬ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА І ЦЕРУЛОПЛАЗМІНА В СИСТЕМІ
ІМУНОРЕГУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО
ПАНКРЕАТИТУ І ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ****ДУ «Інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» (м. Харків)*****Харківський національний медичний університет (м. Харків)**

Робота виконана в рамках НДР Харківського національного медичного університету «Метаболічні механізми формування респіраторно-ренальної патології: діагностичні та прогностичні критерії, профілактика, лікування», номер державної реєстрації 0110U001806.

Вступ. Запальні реакції організму є неспецифічною ланкою захисту, формування яких перешкоджає розповсюдженню патогену та реалізується шляхом притягнення у вогнище запалення гранулоцитів, макрофагів і лімфоцитів. Перший етап таких реакцій пов'язують з активацією прозапальних цитокінів, які забезпечують хемотракцію клітин запалення і здійснюють це дискретно для кожного окремого їх типу [4].

Запалення супроводжує переважну більшість хронічних захворювань внутрішніх органів, проте в ряді випадків його захисна роль перетворюється на патологічну, результатом якої є порушення функції органів. Серед таких нозологій розглядають хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) і хронічний панкреатит (ХП).

Активізацію хронічного запалення при ХОЗЛ та ХП пов'язують із збільшенням системної концентрації прозапальних цитокінів, зокрема, ІЛ-1 β і ФНП- α , які ініціюють порушення бронхіальної прохідності при ХОЗЛ і посилюють процеси фіброзування у хворих ХП [1,5,7,8].

Однак система імунорегуляції у таких хворих, крім цитокінового каскаду, забезпечується збільшенням вмісту білків гострої фази (БГФ) або маркерних білків запалення [2,3,9,10]. Білки, концентрація яких в стадію загострення захворювання підвищується більш ніж на чверть, вважають позитивними – С-реактивний білок (С-РБ), орозомукоїд, церулоплазмін (ЦП), феритин, гаптоглобін, фібриноген та інші – всього понад 20 індивідуальних білків, а протеїни, вміст яких знижується – негативними реактантами гострої фази запалення – трансферин, альбумін, транстиретин тощо [2,3,4].

При загостренні патологічного процесу у відповідь на масивний викид цитокінів, що є характерним для будь-якої запальної реакції, основні продуценти білків гострої фази – гепатоцити – посилюють продукцію позитивних та знижують синтез негативних реактантів гострої фази. Такі зміни у складі білків

крові відіграють важливу роль у неспецифічному захисті організму, яка полягає у організації процесів репарації в зоні пошкодження. Ці механізми реалізуються завдяки здатності гострофазових протеїнів взаємодіяти з лігандами з утворенням білково-лігандних комплексів, які у подальшому елімінуються ретикуло-ендотеліальною системою або печінкою [9,11,12]. Підвищення вмісту реактантів гострої фази призводить до інгібування активності протеаз та нейтралізації токсичних молекул. Тоді як зниження сироваткової концентрації негативних реактантів під час запалення призводить до іншого ефекту – підвищення концентрації вільних лігандів (в т. ч. мікроелементів, гормонів та ін.) [9,11]

І хоча поява гострофазових протеїнів у вогнищі запалення є дещо припізнілою, різке збільшення їх концентрації в крові у відповідь на ряд стимулів призводить до тканинного пошкодження [6,9,12].

Так, запускаючи систему комплементу і всі залежні від неї реакції -адгезію, хемотаксис, фагоцитоз – та модулюючи активність імункомпетентних клітин – моноцитів, Т-клітин супресорів тощо – С-РБ фактично здійснює зв'язок між різними ланками запального процесу [6,11,12]. Цей факт дозволяє розглядати С-РБ як одну із складових процесу імунорегуляції. Крім того, є підстави вважати С-РБ важливим фактором підтримки гомеостазу, про що свідчить його здатність зв'язувати і елімінувати пошкоджені клітини, взаємодіяти з ліпідами крові, а також брати участь в імунних реакціях [3,6].

В свою чергу, церулоплазмін – інший позитивний реактант фази загострення патологічного процесу – окрім того, що відображує компенсаторно-адаптивну реакцію організму на формування запального вогнища, є важливою ланкою у антиоксидантному захисті, так як йому притаманна супероксиддисмутазна активність: він відновлює в крові супероксидні радикали до кисню та води і цим захищає від пошкодження ліпідні структури мембран [2]. Однією з основних функцій церулоплазміну є нейтралізація вільних радикалів, які звільняються зовні макрофагами і нейтрофілами під час фагоцитозу, а також при інтенсифікації перекисного окиснення ліпідів в осередках запалення. Здатність ЦП інгібувати супероксидне і феритин-залежне окиснення ліпідів та безпечні прооксидантні властивості мієлопероксидази,

ймовірно, має значення при надмірній активації «кисневого вибуху» у вогнищі запалення і поширення його по кров'яному руслу. Однак взаємодія з мієлопероксидазою не впливає на оксидазні, пероксидазні і імунореактивні властивості ЦП [2, 10].

Також церулоплазмін виконує в організмі ряд інших важливих біологічних функцій: підвищує стабільність клітинних мембран, бере участь в імунологічних реакціях, іонному обміні, стимулює гемопоез, проявляє опосередковану антимікробну дію, каталізує реакцію трансформації шкідливого для організму дивалентного заліза в тривалентне, регулює рівні біогенних амінів та інші. Окрім цього, ЦП маркує порушення обміну міді та є основним її транспортальником поміж внутрішніми органами, за винятком доставки міді, що надходить у кров і печінку, при якій мідь пов'язана з альбуміном та деякими низькомолекулярними сполуками. Також ЦП притаманна фероксидазна активність, яка характеризує його як сполучну ланку між обміном заліза і міді [2]. Описані вище властивості ЦП дозволяють пояснити його протизапальну активність і включити до складу білків «гострої фази».

Однією з особливостей гострофазових протеїнів є відносно довгий період перебування їх у крові та висока кореляція їх концентрації з активністю процесу та його стадією, що вигідно відрізняє БГФ від таких показників, як швидкість осідання еритроцитів, підрахунок кількості лейкоцитів і зсув лейкоцитарної формули вліво та використовується багатьма клініцистами в якості маркера тяжкості запальної реакції, а за динамікою його вмісту моніторують перебіг захворювання та контролюють ефективність терапії [2].

Все вищезазначене стало приводом для проведення даного дослідження, **метою** якого було визначення змісту маркерних білків запалення, а саме С-реактивного протеїну та церулоплазміну у хворих з коморбідним перебігом ХОЗЛ і хронічного панкреатиту.

Об'єкт і методи дослідження. Під наглядом перебував 161 хворий на ХОЗЛ у віці 45,8±6,9 років і тривалістю захворювання від 2 до 23 років. Серед обстежених переважали чоловіки – 98 (60,9%). Хворі перебували на стаціонарному лікуванні у зв'язку з загостренням основного захворювання. Діагноз ХОЗЛ встановлювали з урахуванням класифікації за стадіями, в основу якої покладені показники функції зовнішнього дихання.

Основну групу було представлено 93 хворими на ХОЗЛ, у яких було діагностовано хронічний панкреатит, тривалість анамнезу якого коливалася від 2 до 21 року. Діагноз ХП було встановлено на попередніх етапах лікування хворих, при цьому в його постановці використовували Марсельско-Римську класифікацію з доповненнями. Групу співставлення склали 68 пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ.

Показники норми зазначених біохімічних маркерів білків гострої фази були отримані при обстеженні 20 практично здорових осіб аналогічного віку та статі.

Визначення вмісту церулоплазміну в сироватці крові проводили за методом В. С. Камишнікова. Визначення кількісного вмісту С-реактивного білка – імуноферментним методом з використанням антитіл до С-РБ, які були виділені з антисироватки до С-РБ шляхом висолювання сульфатом амонію (стандартні імунні системи «Протеїновий контур», Санкт-Петербург, Росія).

Статистична обробка отриманих результатів проводилася на персональному комп'ютері за допомогою ліцензійних програм «Microsoft Excel» та «Statistica 6. 0». При цьому виконувалося обчислення середніх величин (M), їх помилки (m) з застосуванням непараметричних методів статистики (критерій Манна-Уїтні). Відмінності у показниках вважалися достовірними при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Проведене дослідження показало, що активний період ХОЗЛ супроводжувався збільшенням білків гострої фази по відношенню до показників практично здорових осіб, як у групі з ізольованим перебігом ХОЗЛ, так і при його поєднанні з хронічним панкреатитом. При цьому підвищення С-РБ в групі співставлення перевищувало показники норми в 2,8 рази ($p < 0,05$), що може бути обумовлено такою його властивістю, як здатність до здійснення антибактеріальної дії (**табл. 1**).

Таблиця 1

Показники активності церулоплазміну і С-реактивного білка в сироватці крові хворих на ХОЗЛ

Досліджувані показники	Хворі з ХОЗЛ (n=68)	Контрольна група (n=20)
Активність церулоплазміну, мг/л	311,0±28,0	276,0±33,0
С-РБ, мг/л	4,02±0,22*	1,43±0,06

Примітка: * – достовірно по відношенню до показників здорових осіб $p < 0,05$.

У той же час показники активності церулоплазміну у пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ мали лише тенденцію до підвищення і перевищували контрольні цифри в 1,1 рази, але ці відмінностей не були вірогідні.

У хворих групи з коморбідним перебігом ХОЗЛ та хронічного панкреатиту було встановлено достовірне підвищення вмісту церулоплазміну у крові по відношенню до значень практично здорових осіб в 1,5 рази ($p < 0,05$) (**табл. 2**).

При цьому вміст С-РБ в групі хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та хронічного панкреатиту по відношенню до референтних значень був вищим в 4,3 рази ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Показники активності церулоплазміну і С-реактивного білка в сироватці крові хворих з ХОЗЛ та ХП

Досліджувані показники	Хворі з ХОЗЛ та ХП (n=93)	Контрольна група (n=20)
Активність церулоплазміну, мг/л	415,7±31,0*	276,0±33,0
С-РБ, мг/л	6,1± 0,23*	1,43±0,06

Примітка: * – достовірно по відношенню до показників здорових осіб (p < 0,05).

При порівнянні показників основної та групи співставлення виявлено, що показники вмісту церулоплазміну і С-РБ у хворих при коморбідності ХОЗЛ та хронічного панкреатиту перевищували аналогічні значення групи хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ в 1,3 та 1,5 рази відповідно (p<0,05).

Такі відмінності у кількісному складі білків пізньої гострофазової реакції у хворих з даним патологічним «тандемом», за допомогою активації системи комплементу при наявності хронічного вогнища інфекції можуть сприяти вторинному пошкодженню тканин. В такому випадку можна чекати не тільки ураження органів-мішеней, а й залучення в патологічний процес «відносно інтактних» органів та систем.

Висновки. Таким чином, в результаті проведених досліджень встановлено, що при загостренні ХОЗЛ, як при ізольованому його перебігу, так і при

його поєднанні з ХП спостерігається підвищення деяких білків гострої фази, що свідчить про розвиток запальної реакції. Однак показники пацієнтів з коморбідним перебігом ХОЗЛ та хронічного панкреатиту були значно вищими та мали вірогідні відмінності від таких у пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ, що свідчить про посилення запальних реакцій при коморбідній патології, навіть в умовах ремісії супутнього захворювання, або є наслідком його неповноцінної лабораторної ремісії при латентному перебігу захворювання.

Підвищення даних показників в рамках субклінічного інтервалу свідчить про постійне підтримання накопичення в міжклітинному середовищі флогогенів великої молекулярної маси, які не можуть бути профільтовані через базальну мембрану гломерул, а елімуються тільки шляхом фагоцитозу функціональними фагоцитами. Флогогени при даній патології можуть бути представлені аутоантитілами і патологічними аутоімунними комплексами до «закритих антигенів», що свідчить про значну аутосенсibiliзацію організму. У той же час рівень С-РБ в сироватці крові вище 3,0 мг/л свідчить про розвиток хронічного запалення і може бути пов'язаний з високим ризиком розвитку судинних ускладнень у даній категорії хворих.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним напрямком для подальших досліджень є вивчення інших спільних патогенетичних ланок коморбідного перебігу ХОЗЛ і хронічного панкреатиту та визначення їх діагностичного та прогностичного значення.

Список літератури

1. Авдеев С. Системные эффекты у больных ХОБЛ / С. Авдеев // Врач. – 2006. – № 12. – С. 3-8.
2. Ващенко В. И. Церулоплазмин – от метаболита до лекарственного средства / В. И. Ващенко, Т. Н. Ващенко // Психофармакология и биологическая наркология. – 2006. – Т. 6, Вып. 3. – С. 1254-1269.
3. Вельков В. В. С-реактивный белок в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий / В. В. Вельков // Клинико-лабораторный консилуим. – 2008. – № 2 (21). – С. 37-48.
4. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие / Г. Н. Дранник. – 4-е изд., доп. – К.: Полиграф плюс, 2010. – 547 с.
5. Convell D. Chronic pancreatitis / D. Convell, P. Banks // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 24 (5). – P. 586-590.
6. Dahl M. J. C – reactive protein as a predictor of prognosis in COPD / M. J. Dahl, P. Vestbo, S. E. Lange [etal.] // Am. J. Res P. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175. – P. 250-255.
7. Fabbri L. M. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? / L. M. Fabbri, K. F. Rabe // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 797-9.
8. Wouters T. Systemic Inflammation in Asthma and COPD / T. Wouters, K. Reynaert, K. Dentener [etal.] // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2009. – Vol 6. – P. 638-647.
9. Gruys E. Acute phase reaction and acute phase proteins / E. Gruys, M. Toussaint // J. Zhejiang. Univers. Sci. B. – 2005. – № 6 (11). – С. 1045-1056.
10. Mazumder B. Translational control of ceruloplasmin gene expression: beyond the IRE. / B. Mazumder, P. Sampath, P. L. Fox // Biol. Res. – 2006. – Vol. 39, № 1. – P. 59-66.
11. Pepys M. B. C-reactive protein: a critical update / M. B. Pepys, G. M. Hirschfield // J. Clin. Invest. – 2003. – № 111. – P. 1805-1812.
12. Verma S. C-Reactive Protein Structure Affects Function / S. Verma, P. E. Szmitko, E. T. Yeh // Circulation. – 2004. – № 109. – P. 1914-1917.

УДК 616. 36-092:612. 24-007. 272-036. 12+616. 37-002-036. 12

РОЛЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА В СИСТЕМЕ ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА И ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Бабак О. Я., Железнякова Н. М.

Резюме. В статье освещены изменения в показателях белков острой фазы – С-реактивного белка и церулоплазмينا – у больных хроническим обструктивным заболеванием легких и сопутствующим хроническим панкреатитом. Доказано, что наличие сопутствующего хронического панкреатита усугубляет изменения в данных показателях, что свидетельствует об усилении воспалительных реакций и развитии хронического воспаления при коморбидной патологии. Данное обстоятельство может быть связано с высоким риском развития сосудистых осложнений у данной категории больных и является прогностически неблагоприятным фактором.

Ключевые слова: ХОЗЛ, хронический панкреатит, С-реактивный белок, церулоплазмин.

УДК 616. 36-092:612. 24-007. 272-036. 12+616. 37-002-036. 12

РОЛЬ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА І ЦЕРУЛОПЛАЗМІНА В СИСТЕМІ ІМУНОРЕГУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ І ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Бабак О. Я., Железнякова Н. М.

Резюме. У статті висвітлено зміни в показниках білків гострої фази – С-реактивного білка і церулоплазміну – у хворих хронічним обструктивним захворюванням легень і супутнім хронічним панкреатитом. Доведено, що наявність супутнього хронічного панкреатиту поглиблює зміни в даних показниках, що свідчить про посилення запальних реакцій і розвиток хронічного запалення при коморбідній патології. Дана обставина може бути пов'язана з високим ризиком розвитку судинних ускладнень у даної категорії хворих і є прогностично несприятливим фактором.

Ключові слова: ХОЗЛ, хронічний панкреатит, С-реактивний білок, церулоплазмін.

UDC 616. 36-092:612. 24-007. 272-036. 12+616. 37-002-036. 12

Role Of C-Reactive Protein And Ceruloplasmin In Immunoregulation System In Patients With Concomitant Course Of Chronic Pancreatitis And Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Babak O. Ya., Zhelezniakova N. M.

Summary. The article highlights the changes in indicators of acute phase proteins – C-reactive protein and ceruloplasmin – in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant chronic pancreatitis. It is proved that the presence of concomitant chronic pancreatitis exacerbates the changes in these indices, indicating that increasing of inflammatory reactions and development of chronic inflammation in case of comorbid course of diseases. This fact may be associated with high risk of vascular complications in these patients and it is an unfavorable prognostic factor.

Key words: COPD, chronic pancreatitis, C-reactive protein, ceruloplasmin.

Стаття надійшла 18. 07. 2012 р.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.