

РІВЕНЬ ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ В ДІТЕЙ ІЗ ГОСТРОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ЛИХОМАНКОЮ ТА ХРОНІЧНОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

РІВЕНЬ ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ В ДІТЕЙ ІЗ ГОСТРОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ЛИХОМАНКОЮ ТА ХРОНІЧНОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ – Визначали рівень церулоплазміну в 155 дітей віком від 4 до 17 років: у 23 – з гострою ревматичною лихоманкою, в 78 – із хронічною ревматичною хворобою серця, у 54 дітей – з одужанням після перенесеної гострої ревматичної лихоманки. Спостерігали підвищення рівня церулоплазміну в сироватці крові у дітей із гострою ревматичною лихоманкою та хронічною ревматичною хворобою серця. Встановлені кореляційні залежності показали, що показник церулоплазміну можна використовувати в якості додаткового маркера активності запального процесу при даних захворюваннях у дітей.

УРОВЕНЬ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА В ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА – Определяли уровень церулоплазмина в 155 детей в возрасте от 4 до 17 лет: в 23 – с острой ревматической лихорадкой, в 78 – с хронической ревматической болезнью сердца, у 54 детей – с выздоровлением после перенесенной острой ревматической лихорадки. Наблюдалось повышение уровня церулоплазмина в сыворотке крови у детей с острой ревматической лихорадкой и хронической ревматической болезнью сердца. Установленные корреляционные зависимости показали, что показатель церулоплазмина можно использовать в качестве дополнительного маркера активности воспалительного процесса при данных заболеваниях у детей.

CERULOPLASMIN LEVEL IN CHILDREN WITH ACUTE RHEUMATIC FEVER AND CHRONIC RHEUMATIC HEART DISEASE – Ceruloplasmin levels were determined in 155 children aged 4 to 17 years: 23 – with acute rheumatic fever, 78 – with chronic rheumatic heart disease in 54 children – with recovery after acute rheumatic fever. Increasing of serum ceruloplasmin in children with acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease was observed. Established correlations showed that the ceruloplasmin levels can be used as an additional marker of inflammatory activity in these diseases in children.

Ключові слова: церулоплазмін, гостра ревматична лихоманка, хронічна ревматична хвороба серця, діти.

Ключевые слова: церулоплазмин, острая ревматическая лихорадка, хроническая ревматическая болезнь сердца, дети.

Key words: ceruloplasmin, acute rheumatic fever, chronic rheumatic heart disease, children.

ВСТУП Церулоплазмін належить до природних метаболітів людини. Це мідевісний глікопротеїн, який виробляється в гепатоцитах та у макрофагах і бере участь у цілій низці біологічних реакцій в організмі людини. Основні функції церулоплазміну пов'язані з регуляцією обміну міді в крові та органах; ферооксидазною активністю; антиоксидантними властивостями; участю у запальних процесах; регуляцією рівня біогенних амінів в організмі [1, 2].

Металопротеїни трансферин та церулоплазмін відіграють важливе значення в антиоксидантному захисті. Вони регулюють утворення вільних радикалів, зв'язуючи іони металів змінної валентності, перешкоджають їх втягненню в реакції Фентона [3]. А можливість оксиду азоту розширювати судини залежить

від балансу між його продукцією та реактивними формами кисню в судинній стінці.

Ключове значення в антиоксидантному захисті відіграє супероксиддисмутаза (СОД), яка каталізує дисмутацію токсичного супероксиду в менш токсичні кисень і пероксид водню [4]. Проте, якщо СОД є основним внутрішньоклітинним антиоксидантом, то церулоплазмін свою антиоксидантну функцію виконує в плазмі крові [1]. Антиоксидатні властивості церулоплазміну є дещо нижчими, ніж у СОД. Володіючи високою фероксидазною активністю, церулоплазмін попереджає неферментативні реакції, які дають початок вільним радикалам і подальшому розвитку перекисного окиснення ліпідів [5].

Зниження рівня церулоплазміну спостерігається при хворобі Коновалова–Вілсона, хворобі Паркінсона, нефротичному синдромі, деяких неврологічних захворюваннях. Встановлено, що рівень церулоплазміну підвищується при низці запальних інфекційних процесів (пневмонії, туберкульозі); аутоімунних захворюваннях (ревматоїдному артриті, неспецифічному виразковому коліті); онкологічних процесах; вагітності, кардіологічних станах (гострому коронарному синдромі) [1].

Метою нашої роботи було визначити зміни рівня церулоплазміну в дітей із гострою ревматичною лихоманкою (ГРЛ) та хронічною ревматичною хворобою серця (ХРХС) та можливості його використання як маркера активності запального процесу при даних захворюваннях.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 155 дітей віком від 4 до 17 років: у 23 з них було встановлено ГРЛ, у 78 – ХРХС, у 54 дітей в анамнезі була перенесена ГРЛ. При ретельному клініко-лабораторно-інструментальному дослідженні даних формування вади серця не було виявлено, що дало змогу вважати цю групу дітей з ГРЛ, одужанням. У контрольну групу увійшло 30 практично здорових дітей. Основну, контрольну групу та групу порівняння зіставили за віком і статтю.

Діагностику ГРЛ проводили за критеріями Киселя–Джонса (в модифікації Асоціації ревматологів України, 2004), ХРХС – за наявності вади серця чи після-запального крайового фіброзу стулок клапанів серця, що сформувались після перенесеної ГРЛ.

Критеріями включення дітей у контрольну групу була відсутність гострих та хронічних соматичних захворювань на момент обстеження.

Усі діти основної, контрольної груп та групи порівняння були включені в дослідження за умови інформованої згоди батьків на участь їх дітей у обстеженні.

Для оцінки клінічного перебігу захворювання вивчали симптоматику в динаміці хвороби з урахуванням фізикальних даних, результатів загального аналізу крові, сечі, біохімічного дослідження крові (визначення рівня глюкози, загального білка, його

фракцій, білірубину, креатиніну, сечовини, аланінами-нотрансферази, аспаратамінотрансферази, лужної фосфатази загальноприйнятими методами, СРБ, антистрептолізину-О (АСЛ-О), серомукоїдів, сіалових кислот (метод Гесса). Для визначення активності запального процесу та стану антиоксидантного захисту проводили визначення рівня церулоплазміну за методикою Равіна [6].

Рівень фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП- α) виявляли методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням калібрувальних кривих.

Статистичні дані цитуються з докторської дисертації О. Р. Боярчук "Клініко-патогенетичні аспекти перебігу ревматичної хвороби у дітей, оптимізація методів лікування та профілактики", яку захистила в 2013 році. У дисертаційній роботі статистичну обробку отриманих результатів здійснювали з використанням пакета прикладних статистичних програм "Microsoft Excel 2003", "Statistica 6.0". При нормальному розподілі вибірки розраховували середню величину M і середню помилку m , отримані дані опрацьовували методом варіаційної статистики. Для порівняння середніх величин застосовували критерій Стьюдента (t). За достовірність результатів брали відмінність при $p < 0,05$. Кореляційний аналіз (r) здійснювали з обчисленням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дітей з ГРЛ встановлено вірогідне підвищення рівня церулоплазміну ($449,22 \pm 23,66$) мг/л проти ($233,53 \pm 9,54$) мг/л у дітей контрольної групи, $p < 0,001$ (рис. 1). Виявлено сильну пряму кореляційну залежність між рівнем церулоплазміну та кількістю лейкоцитів ($r = 0,85$, $p < 0,001$), сильну пряму кореляційну залежність між рівнем церулоплазміну та показником ШОЕ ($r = 0,78$, $p < 0,001$) та середню пряму кореляційну залежність між рівнем церулоплазміну та показниками серомукоїду ($r = 0,60$, $p < 0,01$). У дітей з ГРЛ також встановлено вірогідний ($p < 0,05$) прямий се-

редній кореляційний зв'язок між ФНП- α та показниками церулоплазміну ($r = 0,64$).

Виявлені залежності показують, що показник церулоплазміну може слугувати додатковим критерієм для визначення активності запального процесу в дітей з ГРЛ.

У дітей з одужанням після перенесеної ГРЛ рівень церулоплазміну становив ($294,79 \pm 9,23$) мг/л, що перевищує середній показник контрольної групи ($233,53 \pm 9,54$) мг/л, $p < 0,001$, проте значно менше за показник у дітей з ГРЛ ($449,22 \pm 23,66$) мг/л, $p < 0,001$, що може вказувати на те, що зміни церулоплазміну можуть бути пов'язані не лише з активністю запального процесу, але можуть вказувати на стан антиоксидантного захисту, так як він належить до групи антиоксидантних ферментів, які свою функцію виконують в плазмі крові [1].

У дітей з ХРХС виявлено вірогідне зростання рівня церулоплазміну порівняно з контрольною групою (відповідно ($381,44 \pm 11,76$) мг/л проти ($233,53 \pm 9,54$) мг/л, $p < 0,001$) (рис. 2). Встановлено залежність рівня церулоплазміну від стадії ХРХС у дітей. В неактивній стадії показник становив ($365,35 \pm 12,43$) мг/л, в активній стадії – ($402,52 \pm 12,74$) мг/л, $p < 0,05$, що вказує на те, що показник церулоплазміну може слугувати додатковим критерієм активності запального процесу в дітей з ХРХС.

Таким чином, церулоплазмін, як гострофазовий білок, реагує на інфекційно-запальні процеси, що і зумовило його зростання у наших пацієнтів, особливо у дітей з ГРЛ.

На можливість використання показника церулоплазміну для діагностики активності патологічного процесу вказують й інші дослідники [7].

Експериментальні дослідження довели, що церулоплазмін, який продукується макрофагами, має захисну дію при запальних захворюваннях кишок [8]. Бактерицидну активність церулоплазміну пов'язують з фероксидазою. Протизапальна дія білка значною мірою зумовлена його антиоксидантними властиво-

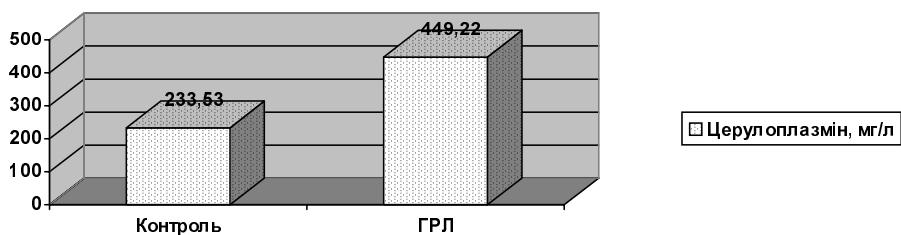


Рис. 1. Середній показник вмісту церулоплазміну в сироватці крові у дітей з ГРЛ.

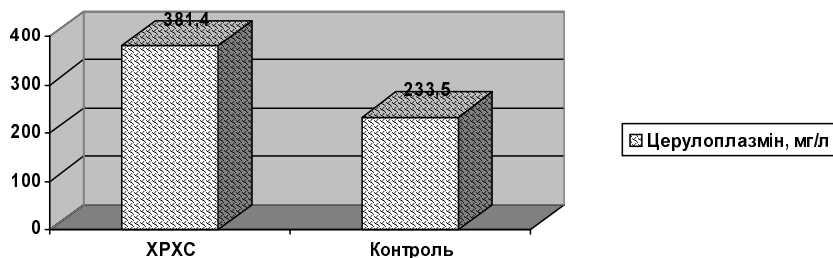


Рис. 2. Середній показник вмісту церулоплазміну в сироватці крові у дітей з ХРХС.

стями. Результати досліджень останніх років довели, що церулоплазмін є інгібітором мієлопероксидази, ензиматична активність якої зумовлює вироблення сильних прооксидантів, які потенційно можуть пошкодити тканини в місцях запалення та інфекції [9].

Вказується, що церулоплазмін є інтерлейкін-6-залежним реактантом гострофазної реакції крові [1]. У нашому дослідженні ми показали, що рівень церулоплазміну також корелює з вмістом іншого прозапального цитокіну, а саме ФНП- α .

Очевидно, що зростання рівня церулоплазміну в дітей з ГРЛ та ХРХС має захисне значення, яке зумовлене його як бактерицидною активністю, так і антиоксидантними властивостями. Слід зазначити, що зникнення симптомів ревматоїдного артриту під час вагітності пов'язують з багатьма факторами, у тому числі, із підвищеним рівнем церулоплазміну [1, 10]. Останні дослідження також показали, що церулоплазмін може бути предиктором розвитку преєклампсії під час вагітності [11].

ВИСНОВКИ У дітей з ГРЛ та ХРХС спостерігається підвищення рівня церулоплазміну в сироватці крові. Встановлені кореляційні залежності показали, що показник церулоплазміну можна використовувати в якості додаткового маркера активності запального процесу в дітей з ГРЛ та ХРХС.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ващенко В. И. Биология и фармакология церулоплазмина: от эксперимента до лекарственной терапии / В. И. Ващенко, Т. Н. Ващенко // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2008. – Т. 6. – № 1. – С. 31–44.
2. Роль церулоплазмина при развитии неопластических процессов / Т. П. Вавилова, Ю. Н. Гусарова, О. В. Королева, А. Е. Медведев // *Биомед. химия*. – 2005. – Т. 51, вып. 3. – С. 263–275.
3. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньщикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков [и др.]. – М. : “Слово”, 2006. – 556 с.
4. Campana F. Topical superoxide dismutase reduces post-irradiation breast cancer fibrosis / F. Campana // *J. Cell. Mol. Med.* – 2004. – N 8 (1). – P. 109–116.
5. Закирова А. Н. Клинико-гемодинамические эффекты антиоксиданта церулоплазмина у больных ИБС / А. Н. Закирова // *Терапевтический архив*. – 1995. – Т. 67, № 4. – С. 33–35.
6. Биохимические методы исследования в клинике [под ред. А. А. Покровского]. – М. : Медицина, 1969. – 190 с.
7. Гаряян Т. В. Клініко-патогенетичне обґрунтування методів вторинної профілактики у дітей з перинатальними факторами ризику алергічних захворювань : дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.10 “Педіатрія” / Т. В. Гаряян. – Тернопіль, 2007. – 184 с.
8. Protective role of macrophage-derived ceruloplasmin in inflammatory bowel disease / B. Bakhautdin, M. Febbraio, C. A. Motte [et al.] // *Gut*. – 2013. – 62 (2). – P. 209–219.
9. Bakhautdin B. Ceruloplasmin has two nearly identical sites that bind myeloperoxidase / B. Bakhautdin, G. E. Bakhautdin, P. L. Fox // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2014. – 453 (4). – P. 722–727.
10. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study / Y. A. de Man, R. J. Dolhain, F. E. van de Geijn [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – N 59(9). – P. 1241–1248.
11. Serum cholesterol and ceruloplasmin levels in second trimester can predict development of pre-eclampsia / M. Dey, D. Arora, N. Narayan, R. Kumar // *North American Journal of Medical Sciences*. – 2014. – Vol. 5, No. 1. – P. 41–46.

Отримано 27.02.2015