

УДК 616.523+577.17

**СОДЕРЖАНИЕ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ
ПРИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ****М. В. Злотникова, И. А. Новикова****Гомельский государственный медицинский университет**

Содержание церулоплазмина в плазме изучено у 57 больных герпетической инфекцией тяжелого течения. Выявлено, что у пациентов с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией как в обострении, так и в ремиссии заболевания содержание церулоплазмина в плазме крови превышало значения у здоровых лиц. При переходе процесса из стадии обострения в стадию ремиссии содержание церулоплазмина в плазме больных увеличивалось. У пациентов с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией в стадии ремиссии обнаружена прямая взаимосвязь содержания церулоплазмина в плазме с интенсивностью липопероксидации, кислород-продуцирующей способностью нейтрофилов, частотой рецидивирования заболевания и локализацией поражений, а также обратная взаимосвязь с активностью супероксиддисмутазы в эритроцитах.

Ключевые слова: церулоплазмин, герпетическая инфекция.

**CONCENTRATION OF CERULOPLASMIN IN BLOOD PLASMA
OF PATIENTS WITH SEVERE HERPES INFECTION****I. A. Novikova, M. V. Zlotnikova****Gomel State Medical University**

The concentration of ceruloplasmin in plasma was studied in 57 patients with severe form herpes infection. Augmentations of ceruloplasmin were observed in the periods of remission and exacerbation of the disease, but not exit out of referents significance. At the passage herpes infection of exacerbation in the remission of the disease concentration of ceruloplasmin was observed. In patients in the periods of remission with herpes infection correlations between the ceruloplasmin concentration and lipid peroxidation as well as superoxiddismutasa levels were observed, which were absent in control group.

Key words: ceruloplasmin, herpes infection.

Церулоплазмин (ЦП) — гликопротеин α_2 -глобулиновой фракции сыворотки крови, хорошо известный как переносчик меди из печени к различным органам и тканям для синтеза медь-содержащих энзимов (цитохром-С-оксидазы, Cu-Zn-супероксиддисмутазы и др.). Определение ЦП используется с диагностической целью в первую очередь при наследственном дефиците этого белка и нарушениях обмена меди [2].

В настоящее время отмечается значительное возрастание интереса к ЦП в связи с обнаружением ряда новых свойств. Установлено, что ЦП является одним из представителей группы белков острой фазы воспаления (так называемым «слабым реактантом»), его синтез в печени увеличивается на 20–60 % под действием провоспалительных цитокинов (прежде всего, интерлейкина 6) [6].

Выявлена важная роль ЦП в регуляции уровня биогенных аминов в организме, в особенности медиаторов нервной системы (норадреналина, адреналина, серотонина и 6-гидроксидофамина), поскольку многие ферменты, ответственные за их синтез, являются медьзависимыми [1].

На клетках ряда органов и тканей присутствуют рецепторы к ЦП, через которые он реализует свое действие. В частности, такие рецепторы обнаружены на иммунокомпетентных клетках, и

продемонстрирована способность ЦП увеличивать фагоцитарную активность лейкоцитов [2].

Установлено, что ЦП является одним из ключевых компонентов антиоксидантной системы организма, действие которой направлено на снижение активности радикальных окислительных процессов. ЦП является внеклеточным антиоксидантом и в нормальных условиях ингибирует около 50 % продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) крови [1]. Антиоксидантные свойства ЦП связывают, в первую очередь, с его феррооксидазной активностью, т. е. способностью окислять Fe^{2+} в Fe^{3+} , после чего Fe^{3+} захватывается трансферрином, что важно для предотвращения инициации ПОЛ Fe^{2+} . Это обеспечивает защиту липопротеинов плазмы и липидов клеточной мембраны от пероксидации и воздействия гидроксильных радикалов. Кроме того, ЦП способен нейтрализовать супероксиданион-радикал, оказывая супероксиддисмутазоподобное действие и выступая фактически в качестве внеклеточной супероксиддисмутазы [3, 4, 5]. При этом ЦП нейтрализует супероксидные радикалы с образованием воды, что более физиологично, чем, например, эффект супероксиддисмутазы (СОД), конечным продуктом действия которой является перекись водорода.

Учитывая важнейшую роль ЦП в поддержании баланса прооксидантно-антиоксидантной сис-

темы, ряд исследователей предлагают использовать определение уровня ЦП в плазме крови для оценки компенсаторно-адаптационных возможностей организма, в частности, для прогноза неблагоприятного течения различных патологических процессов [6, 7].

Данные о содержании ЦП в плазме крови больных с герпетической инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса, немногочисленны и часто противоречивы. В большинстве работ указывается на снижение содержания ЦП у больных в период обострения процесса с постепенным повышением после лечения [8, 9].

Цель работы — анализ уровня церулоплазмينا плазмы крови при хронических рецидивирующих герпетических поражениях.

Материал и методы

Обследовано 57 больных (12 мужчин и 45 женщин, средний возраст — 32 ± 11 лет) с тяжелой формой хронической рецидивирующей герпетической инфекции (ХРГИ), вызванной вирусом простого герпеса. Критериями тяжелого течения считали более 6 рецидивов в год, эпизоды рецидивов до 2 раз в месяц, длительность рецидивов более 14 дней, распространенный характер высыпаний, наличие симптомов общей интоксикации. Продолжительность заболевания варьировала от 3 до 24 лет. У 30 пациентов диагностировано обострение заболевания, у 27 человек — ремиссия.

У всех обследованных отмечались сопутствующие хронические воспалительные заболевания: поражения респираторного тракта — у 38 человек, урогенитального тракта — у 27 больных, желудочно-кишечного тракта — у 23 пациентов. Однако на момент обследования обострений сопутствующих заболеваний не отмечалось. Больные с тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, ВИЧ-инфекцией в исследование не включались.

Контрольную группу составили 27 здоровых лиц сопоставимого возраста.

Материалом для исследования служила периферическая кровь, взятая из кубитальной вены в пробирку с гепарином (10 Ед/мл). Содержание церулоплазмينا в плазме крови определяли на биохимическом анализаторе «Architect С8000» иммунотурбидиметрическим методом с использованием тест-системы фирмы «Spinreact» (Италия). Определение ЦП у пациентов проводили до назначения медикаментозной терапии.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ «Statistica», 6.0. С учетом проверки на нормальность распределения использованы непараметрические методы статистики — критерии Манн-Уитни (для несвязанных выборок), Вилкоксона (для анализа связанных групп), Спирмена (для корреляционного анализа). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены как медиана и интерквартильный размах (25; 75 %).

Результаты и обсуждение

Содержание церулоплазмينا в плазме крови у больных ХРГИ, обследованных в ремиссии и обострении процесса, представлено в таблице 1.

Следует отметить, что сравниваемые группы существенно не различались по поло-возрастному составу и клиническим проявлениям заболевания. Преобладала назолабиальная локализация герпетических высыпаний (в обострении — у 12 пациентов, в ремиссии — у 15 больных). Сочетанные поражения (лабиальные и аногенитальные) отмечались у 9 пациентов с обострением инфекции и у 8 — в ремиссии. Частота обострений заболевания составила в первой группе от 6 до 13 раз в год, во второй — от 6 до 15. Длительность заболевания — от 3 до 24 лет и от 3 до 20 лет соответственно.

Таблица 1 — Уровень церулоплазмينا в плазме крови больных ХРГИ

Наименование показателя, ед. измер.	Контрольная группа, n = 27	Больные ХРГИ	
		стадия обострения, n = 30	стадия ремиссии, n = 27
Церулоплазмин в в плазме, мг/л	259 (227;312)	337 (326; 385)*	462 (447; 474)* (**)

* Различия статистически значимы в сравнении с группой доноров ($p < 0,05$), ** различия статистически значимы между показателями в группах больных ($p < 0,05$).

Как видно из таблицы 1, у больных ХРГИ как в обострении, так и в ремиссии заболевания уровень церулоплазмينا был значимо выше в сравнении с группой доноров (степень повышения 46 и 78 % соответственно; $p = 0,019$ и $p = 0,032$). При этом у пациентов, обследованных в ремиссии заболевания, содержание ЦП в плазме крови превышало анало-

гичный показатель в группе больных с рецидивом ХРГИ ($p = 0,027$).

Известно, что церулоплазмин плазмы как лабораторный показатель имеет широкий диапазон референтных значений — от 180 до 500 мг/л по данным большинства авторов [2, 9]. Производители использованной нами тест-системы итальянской фирмы «Spinreact» предлагают в

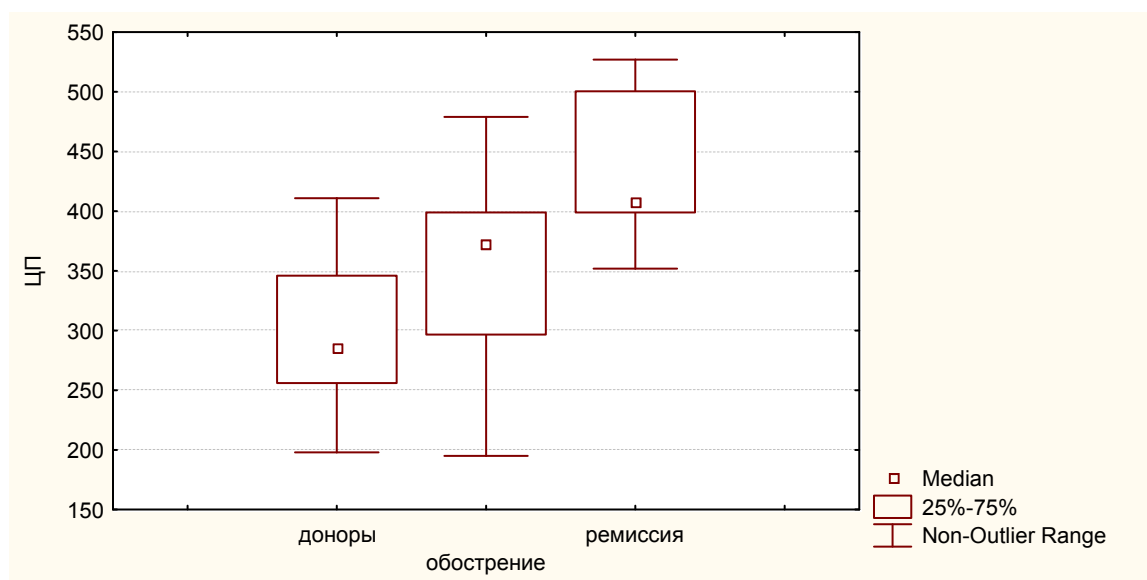
качестве референтных значений содержания ЦП в плазме интервал 150–600 мг/л. Мы в своей работе ориентировались, прежде всего, на значения ЦП у практически здоровых лиц, выбрав в качестве референтного интервала интерквартильный размах (25–75 %), что дало нам основание констатировать увеличение ЦП у больных ХРГИ. Если ориентироваться на общепринятые значения нормы по церулоплазмину, мы можем говорить лишь о смещении вектора данного показателя в область увеличения. Проведенный нами анализ литературных источников по этой теме позволил установить, что аналогичные данные получены и другими исследователями. Так, выявленное рядом авторов увеличение содержания ЦП в остром периоде гнойно-воспалительных процессов различной этиологии находилось в пределах вышеуказанных референтных значений (от 180 до 500 мг/л) [6, 10, 11]. Полученные данные являются дополнительным подтверждением мнения большинства специалистов лабораторной медицины о необходимости установления в каждой лаборатории своих референтных интервалов. Они указывают также, что для использования параметра ЦП для мониторинга различных процессов следует ориентироваться на более узкий диапазон нормы, например, использованный нами интерквартильный размах.

Описанные выше различия по содержанию ЦП между группами больных, обследованных в обострении и ремиссии заболевания, могут

быть связаны с индивидуальными особенностями течения заболевания. Поэтому на следующем этапе работы мы проанализировали изменения ЦП в динамике инфекционного процесса (ремиссия – обострение) у 14 пациентов (рисунок 1). Это были больные с тяжелым течением инфекции, частотой рецидивов от 6 до 14 раз в год, длительностью заболевания от 3 до 19 лет. Динамическое наблюдение проводилось по следующей схеме: первое обследование в момент обострения ХРГИ (до назначения противовирусных препаратов), повторное обследование — на фоне ремиссии (через 3 недели после завершения комплексной терапии).

Полученные результаты подтвердили вышеприведенные данные. У пациентов с обострением заболевания содержание ЦП повышалось относительно к контрольным значениям (степень увеличения 36%; $p = 0,042$), а при достижении клинической ремиссии продолжало увеличиваться (степень повышения 52 %; $p = 0,026$ относительно здоровых лиц). Различия значений показателя у больных в обострении и ремиссии заболевания статистически значимы ($p = 0,024$).

Выявленное нами увеличение содержания ЦП в плазме больных ХРГИ в обострении заболевания может быть проявлением острофазных реакций, однако нарастание уровня ЦП при переходе заболевания в стадию клинической ремиссии указывает на необходимость поиска других механизмов.



* различия статистически значимы в сравнении с группой доноров ($p < 0,05$),

** различия статистически значимы между показателями в группах больных ($p < 0,05$).

Рисунок 1 — Содержание ЦП в плазме больных, обследованных в динамике герпетической инфекции (обострение-ремиссия)

В предыдущих работах мы продемонстрировали, что у больных ХРГИ как в обострении, так и в ремиссии заболевания наблюдается ак-

тивация процессов липопероксидации и повышение спонтанной продукции кислородных радикалов нейтрофилами, то есть интенсифи-

кация свободнорадикального окисления [13, 14]. Проведенный нами корреляционный анализ позволил установить, что у больных в ремиссии ХРГИ содержание ЦП прямо коррелировало с концентрацией первичных продуктов пероксидации фосфолипидов эритроцитов ($r = 0,61$; $p = 0,04$) и вторичных продуктов окисления нейтральных липидов плазмы ($r = 0,54$; $p = 0,02$), а также с кислород-продуцирующей активностью нейтрофилов ($r = 0,40$; $p = 0,03$). В

то же время между содержанием ЦП в плазме и активностью супероксиддисмутазы в эритроцитах обнаружена обратная зависимость ($r = -0,84$; $p = 0,001$). У здоровых лиц и у пациентов с обострением ХРГИ данные взаимосвязи отсутствовали. Более того, у больных в рецидиве ХРГИ имелась отрицательная взаимосвязь между содержанием ЦП и вторичными продуктами окисления фосфолипидов эритроцитов ($r = -0,77$; $p = 0,008$).

Таблица 2 — Характер взаимосвязей ЦП с параметрами липопероксидации и антиоксидантной защиты

Показатели	Сила корреляции, r
<i>Ремиссия ХРГИ, n = 27</i>	
Церулоплазмин и первичные продукты пероксидации фосфолипидов эритроцитов	$r = 0,61$; $p = 0,04$
Церулоплазмин и вторичные продукты окисления нейтральных липидов плазмы	$r = 0,54$; $p = 0,02$
Церулоплазмин и кислород-продуцирующая активность нейтрофилов	$r = 0,40$; $p = 0,03$
Церулоплазмин и супероксиддисмутаза эритроцитов	$r = -0,84$; $p = 0,001$
<i>Обострение ХРГИ, n = 30</i>	
Церулоплазмин и вторичные продукты окисления фосфолипидов эритроцитов	$r = -0,77$; $p = 0,008$

Таким образом, у больных ХРГИ в ремиссии заболевания на фоне повышения содержания ЦП в плазме устанавливаются прямые взаимосвязи данного параметра с показателями интенсивности свободнорадикального окисления, отсутствующие у больных в обострении заболевания и здоровых лиц. Возможно, это является одним из механизмов стабилизации состояния пациентов. Полученные данные дают основание предполагать, что повышенные значения ЦП у пациентов ХРГИ в ремиссии заболевания являются следствием реализации их антиоксидантного потенциала.

У больных ХРГИ вне обострения мы дополнительно провели анализ содержания ЦП в зависимости от клинических особенностей заболевания. При этом было выявлено более высокое содержание ЦП в плазме больных с сочетанными поражениями (орофациальные + аногенитальные) относительно больных с лабиальными проявлениями герпеса (453 и 348 мг/л соответственно, $p = 0,039$). Отмечалась также взаимосвязь уровня ЦП в плазме с частотой рецидивирования. У пациентов с практически непрерывным течением герпетической инфекции (более 9 обострений в год) в сравнении с больными с меньшей частотой рецидивирования содержание ЦП было значимо выше (446 и 328 мг/л соответственно, $p = 0,042$). Корреляционный анализ подтвердил наличие взаимосвязи уровня ЦП с частотой обострений герпетической инфекции ($r = 0,28$; $p = 0,04$) и локализацией поражений ($r = 0,34$; $p = 0,02$) (лабиальный + аногенитальный или только лабиальный, аногенитальный).

Таким образом, у пациентов с ХРГИ тяжелого течения в межрецидивный период уро-

вень ЦП в плазме повышен относительно периода обострения, а также по сравнению со здоровыми лицами. При этом обнаруживается четкая связь ЦП с интенсификацией свободнорадикальных процессов и клиническими особенностями течения заболевания. Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования определения концентрации ЦП, как динамично изменяющегося показателя, для мониторинга данного заболевания и контроля эффективности терапии.

Выводы

1. У пациентов с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией как в обострении, так и в ремиссии заболевания, содержание церулоплазмينا в плазме крови превышает аналогичное значения у здоровых лиц, хотя и находится в пределах референтного интервала. При переходе процесса из стадии обострения в стадию ремиссии содержание церулоплазмينا в плазме больных увеличивается.

2. У пациентов с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией в стадии ремиссии в отличие от больных в стадии обострения и здоровых лиц обнаружена прямая взаимосвязь содержания церулоплазмينا в плазме с интенсивностью липопероксидации, кислород-продуцирующей способностью нейтрофилов, а также обратная взаимосвязь с активностью супероксиддисмутазы в эритроцитах.

3. Обнаружена прямая зависимость уровня церулоплазмينا в плазме больных хронической рецидивирующей герпетической инфекцией вне обострения от частоты рецидивирования заболевания и локализации поражений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шанин, Ю. И. // Антиоксидантная терапия в клинической практике / Ю. И. Шанин, В. Ю. Шанин, Е. В. Зиновьев. — СПб., 2003 — 128 с.
2. Ващенко, В. И. Биология и фармакология церулоплазмينا: от эксперимента до лекарственной терапии / В. И. Ващенко, Т. Н. Ващенко // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2008. — Т. 6. — С. 31–44.
3. Подопрigorova, В. Г. Оксидативный стресс и язвенная болезнь / В. Г. Подопрigorova. — М., 2004. — 172 с.
4. Gutteridge, J. M. C. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future / J. M. C. Gutteridge, B. H. Halliwell // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2000. — Vol. 899. — P. 136–147.
5. Gutteridge, J. M. C. Antioxidant protection against organic and inorganic oxygen radicals by normal human plasma: The important primary role for iron-binding and iron-oxidising proteins / J. M. C. Gutteridge, G. J. Quinlan // Biochim. Biophys. Acta. — 1992. — Vol. 1159. — P. 248–254.
6. Шевченко, О. П. Оценка диагностического значения церулоплазмينا и С-реактивного белка при инфекционно-воспалительных заболеваниях и осложнениях у пациентов с пересаженным сердцем / О. П. Шевченко, О. В. Орлова // Клиническая лабораторная диагностика. — 2005. — № 12. — С. 6–10.
7. Новикова, И. А. Оценка риска отторжения аутодермотрансплантата по содержанию продуктов липопероксидации и церулоплазмينا в плазме крови / И. А. Новикова, Ю. И. Ярец, Л. Н. Рубанов // Инструкция по применению. — Гомель, 2010. — С. 15.
8. Суворов, А. П. Коррекция системы антиоксидантной защиты при герпетической инфекции / А. П. Суворов, Т. Н. Воронина // Рос. журн. кож. и венерич. болезней. — 2003. — № 4. — С. 15–16.
9. Данилова, Л. А. Биохимические методы исследования крови // Справочник по лабораторным методам исследования / Л. А. Данилова; под ред. Л. А. Даниловой. — СПб., 2003. — Гл. 3. — С. 183–399.
10. Жаворонок, Т. В. Нарушение окислительного метаболизма при острых воспалительных заболеваниях / Т. В. Жаворонок, Е. А. Степовая // Клиническая лабораторная диагностика. — 2006. — № 12. — С. 10–14.
11. Терехина, Н. А. Показатели антиоксидантной защиты при остром и хроническом холецистите / Н. А. Терехина, М. Ф. Заривчацкий // Клиническая лабораторная диагностика. — 2008. — № 4. — С. 41–43.
12. Бердинских, Н. К. Антиоксидантное и иммуномодулирующее воздействие церулоплазмينا при экспериментальной гриппозной инфекции / Н. К. Бердинских, З. Д. Савцова // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1994. — Т. 115, № 9. — С. 285–287.
13. Новикова, И. А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система у пациентов с тяжелой формой герпетической инфекции / И. А. Новикова, М. В. Злотникова // Сб. науч. ст. Международной научно-практической конференции «Современные проблемы инфекционной патологии человека». — Вып. 2. — Минск, 2009. — С. 369–372.
14. Злотникова, М. В. Функциональная активность нейтрофилов при тяжелой форме герпетической инфекции кожи / М. В. Злотникова, И. А. Новикова // Сб. науч. ст. Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» и 19-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета. Университета, Гомель, 22–23 февраля 2010 г. / Гомельский гос. мед. университет; редкол.: А. Н. Лызинов [и др.]. — Гомель, 2010. — С. 259–262.

Поступила 13.09.2010

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 616.314:57.048

ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОБШИРНЫХ ДЕФЕКТОВ КРОНОК ЗУБОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ИХ ФАКТОРОВ

Э. Л. Мачкалян

Витебский государственный медицинский университет

В основной части выполненной работы рассматриваются принципы изучения ряда социальных факторов, связанных с развитием обширных деструктивных процессов твердых тканей кронок зубов.

На основании анализа данных анкетирования 240 человек обоего пола в возрасте от 24 до 48 и от 48 до 72 лет получены данные о влиянии социальных факторов на процесс разрушения кронок зубов.

Установлено, что частота обширных дефектов кронок зубов составляет 59,2 %, достоверно увеличивается с возрастом опрошенных (48,89 % — от 24 до 48 лет и 72,38 % — от 48 до 72 лет). Выявлено дополнительное негативное влияние высокой стоимости стоматологического обслуживания в развитии деструктивных процессов кронок зубов, что указывает на необходимость использования в стоматологической практике доступных по цене эффективных методов эндодонтической реставрации.

Изученные вопросы имеют актуальность в среде практической стоматологии и могут быть полезными для специалистов данной области.

Ключевые слова: коронка зуба, кариес, социальные факторы, анкетирование, диаграмма, возрастной период, влияние, исследуемая группа, показатели, сравнительный анализ, тест, среднее значение, критерий, процентное соотношение, результаты.

STUDY OF THE PREVALENCE OF EXTENSIVE TEETH CROWNS DEFECTS DEPENDING ON THEIR DETERMINING FACTORS

E. L. Machkalyan

Vitebsk Stat Medical University

Studying principles of the number of social factors connected with the development of the destructive processes of the teeth crown hard tissues are viewed in the main part of the performed investigation. The definition of the notion of caries with slight correction is generalized. Some aspects of the age periods classification of man's development are represented; classification compact formulation is given on the basis of the astronomic criteria.