

© В.Ю. Коваль, Е.Й. Архій, 2017

УДК 616.37-002.2-008.8-074

В.Ю. КОВАЛЬ, Е.Й. АРХІЙ

*Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, Ужгород***ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ФЕРРИТИНУ ТА  $\alpha_1$ -АНТИТРИПСИНУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ**

Проведено дослідження показників ферритину,  $\alpha_1$ -антитрипсину у хворих на хронічний панкреатит. При різних клінічних формах хронічного панкреатиту спостерігається збільшення  $\alpha_1$ -антитрипсину сироватки крові та зменшення його в калі. Рівень  $\alpha_1$ -антитрипсину сироватки крові у хворих на хронічний панкреатит є більш чутливим маркером гострого запалення порівняно з показником ферритину. Виражена ферритинемія спостерігається при хронічному панкреатиті з формуванням кісти підшлункової залози.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, кіста підшлункової залози, ферритин,  $\alpha_1$ -антитрипсин

**Вступ.** Ферритин – розчинний у воді комплекс гідроксифосфата заліза з білком апоферритином. Найбільша його кількість знаходиться в клітинах печінки, селезінки, кісткового мозку і ретикулоцитах, де найбільш інтенсивно відбуваються процеси синтезу, дозрівання і деградації еритроцитів. Ферритин активно бере участь у метаболізмі та перерозподілі заліза в організмі. Він також міститься в слизовій оболонці кишок та плазмі крові. В умовах гострого запалення підвищений рівень сироваткового ферритину може не тільки вказувати на кількість заліза в організмі, але й бути проявом гострофазової відповіді. Високі концентрації ферритину виявляються в сироватці крові пацієнтів з карциномою підшлункової залози, раком легень, гепатомою і нейробластомою, гострим мієлобластним і лімфобластним лейкозом, лімфогранулематозом. Концентрація сироваткового ферритину, зазвичай, підвищена при метастазуючому раку грудної залози. При онкологічних захворюваннях концентрація ферритину в крові підвищена як внаслідок його активної секреції, так і внаслідок підвищеного розпаду клітин і вивільнення цитоплазматичного ферритину, наприклад, при хіміотерапії. Після успішного лікування концентрація ферритину в сироватці крові знижується. Концентрація ферритину може також підвищуватися при деяких гострих і хронічних захворюваннях печінки (наприклад, алкогільне ураження, гепатит), при голодуванні й виснаженні, запальних захворюваннях (легеневі інфекції, остеомієліт, хронічні інфекції сечових шляхів, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, опікова хвороба), інфаркті міокарда [4, 5]. У цих випадках основною причиною збільшення вмісту ферритину в крові є некроз клітин і вивільнення внутрішньоклітинної фракції.

Рівень ферритину в сироватці крові коливається в широких межах – від 20 до 300 мкг/л. Оптимальними показниками для чоловіків є 40–150 мкг/л; для жінок – 40–100 мкг/л. Рівень ферритину в сироватці крові відображає запас заліза в організмі, оскільки його 1 мкг/л відповідає 8 мг депонованого заліза. Зниження рівня ферритину (нижче 20 мкг/л) слід

трактувати однозначно – дефіцит заліза. Загальновідомо, що показник ферритину сироватки крові є найбільш ранньою і вірогідною ознакою тканинного дефіциту заліза, що передує розвитку власне залізодефіцитної анемії і характеризує фазу прелатентного дефіциту заліза. При лікуванні анемії і накопиченні заліза у депо рівень ферритину відновлюється до норми, тому його часто використовують як об'єктивний метод оцінки адекватності ферротерапії. Проте в деяких ситуаціях концентрація ферритину може бути високою і не відповідати справжнім запасам заліза в організмі. Це пов'язано з тим, що ферритин є одним із білків гострої фази запалення [8], внаслідок чого в останні роки він розглядається як онкологічний маркер, оскільки при запаленні і пухлинному рості його рівень суттєво зростає [7]. На сьогодні відомі дані щодо регуляторної ролі ферритину, зокрема його важкої субодиниці – Н-ферритину, в онкологічних процесах. Підвищені значення ферритину в сироватці крові виявляються при вірусних ураженнях печінки, інфекціях, хворобі Стілла та ревматоїдному артриті, синдромі активації макрофагів, катастрофічному антифосфоліпідному синдромі, онкогематологічних захворюваннях тощо. Лише після відкриття білка гепсидину було розкрито механізми гіперферритинемії. Саме цей протеїн розглядається як важливий гормон, що регулює обмін заліза. У експериментальних роботах було доведено, що гіперпродукція гепсидину під час інфекції і при запаленні може викликати гіпоферритинемію і може виступати основним патогенетичним чинником розвитку анемії при хронічних захворюваннях (АХЗ) [5]. Вважається, що гепсидин має здатність блокувати транспорт заліза повсюдно, включаючи епітелій, макрофаги, плаценту та інші типи клітин. На сьогодні встановлена його провідна роль у виникненні анемії і, за висловом доктора J. Zaritsky, «гепсидин дозволяє так само точно контролювати рівень заліза в організмі, як термостат точно регулює температуру у вашій домівці» [5]. Надлишок гепсидину гальмує абсорбцію заліза в кишці і блокує його вивільнення макрофагами. Натомість, знижений рівень про-

дукції гепсидину створює сприятливі умови для абсорбції заліза і скорочення терміну його затримки в макрофагах. За умов тривалого запального процесу (під впливом прозапальних цитокінів, насамперед фактора некрозу пухлини альфа, інтерлейкіну-6 та ін.) концентрація гепсидину зростає. У такому вигляді гепсидин взаємодіє з ферропортином і гефестином, внаслідок чого ферропортин і гефестин не здатні зв'язувати залізо і переносити його через мембрану клітин ретикуло-ендотеліальної системи (РЕС) та ентероцитів [6]. Таким чином створюються умови для розвитку АХЗ. Усі АХЗ мають спільні механізми, які надають значною мірою цим анеміям універсальних обопільних рис при різноманітні причин їх виникнення. Усім АХЗ властива гіперпродукція гепсидину, оскільки їх перебіг відбувається на фоні тривало існуючої запальної реакції в організмі. В результаті продукується велика кількість прозапальних цитокінів, які не тільки пригнічують проліферацію клітин-попередниць гемопоезу, але й знижують продукцію еритропоєтину, чутливість рецепторів до еритропоєтину і вкорочують життя еритроцитів шляхом прямого впливу, врешті-решт, сприяючи прогресуванню анемії. При запальній реакції в організмі концентрація гепсидину може зростати до 100 разів. Таким чином, організм не здатний засвоювати залізо з органів шлунково-кишкового тракту і використовувати для гемопоєзу залізо з клітин РЕС. Запаси заліза у вигляді ферритину не витрачаються, його концентрація зростає. Відтак формується гіпопроліферативний гемопоєз. При залізодефіцитній анемії нестача заліза поєднується з достатнім біосинтезом еритропоєтину, в результаті чого гемопоєз прискорює темп: дозрівають гіпохромні і незрілі еритроцити з укороченим періодом життя. Таким чином, формується неефективний залізодефіцитний гемопоєз.  $\alpha_1$ -антитрипсин також відноситься до маркерів гострофазового запалення внаслідок підвищення його рівня до 2–3 норм. Основним субстратом є еластаза нейтрофілів [2]. Початкова фаза загострення хронічного панкреатиту полягає в активації трипсину із трипсиногену з наступною участю в запаленні, виділяючих із нейтрофілів лізосомальних ферментів і вивільнення їх із пошкоджених ацинарних структур протеаз [1, 3]. У вогнищі запалення основну гальмівну функцію проти протеолітичних ферментів виконує генетично детермінований інгібітор –  $\alpha_1$ -антитрипсин (ААТ).

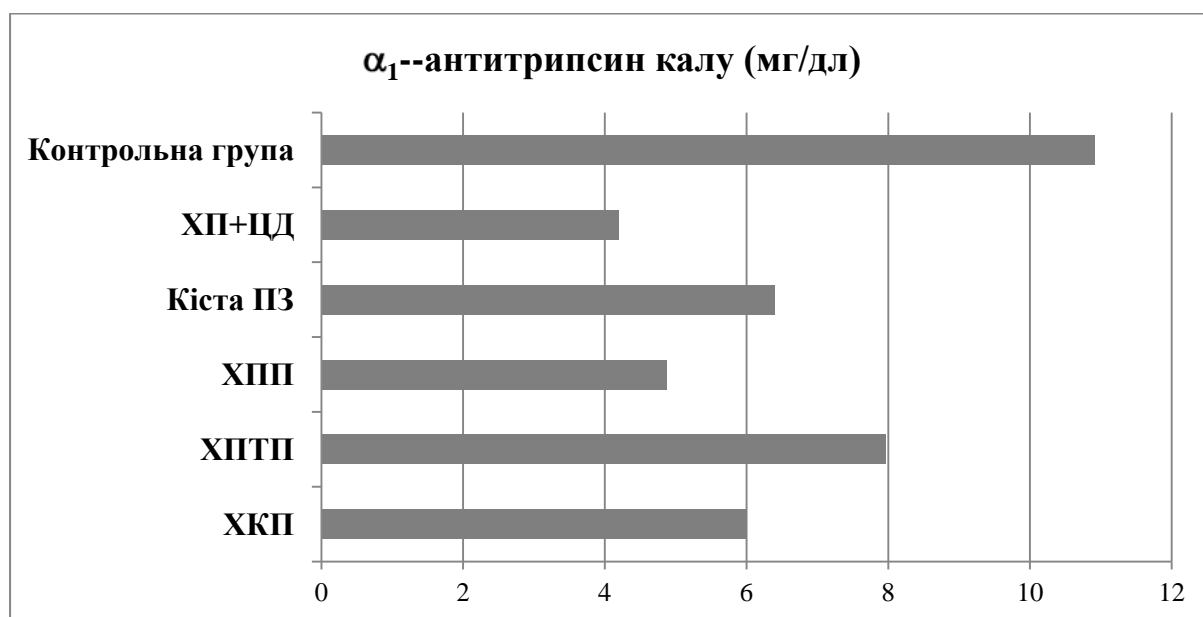
**Мета дослідження.** Вивчити показники ферритину та  $\alpha_1$ -антитрипсину у хворих при різних формах хронічного панкреатиту.

**Матеріали та методи.** Проведено обстеження 160 хворих із різними формами хронічного панкреатиту, котрі лікувалися в гастроентерологічному відділенні Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. Андрія Новака впродовж 2014–2016 рр. Серед обстежених хворих 70% склали чоловіки та 30% – жінки. Вік хворих – 44,42±3,26 року, тривалість захворювання – 8,24±2,21 року. Хворі були

розподілені на 5 груп: перша група – 28 хворих на хронічний панкреатит з формуванням кісти підшлункової залози, друга група – 36 хворих на хронічний панкреатит з порушенням екскреторної та інкреторної функції підшлункової залози, третя група – 42 хворих на хронічний псевдотуморозний панкреатит, 4 група – 26 хворих на хронічний калькульозний панкреатит, 5 група – 28 хворих на хронічний паренхіматозний панкреатит. Діагноз хронічного панкреатиту виставлявся на основі уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 10.09.2014 № 638).

Вміст ферритину в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з наборами тест-систем фірми Алкор Біо.  $\alpha_1$ -антитрипсин в сироватці крові та калі визначали методом ІФА з наборами Immundiagnostik AG, Bensheim. Розраховували  $\alpha_1$ -антитрипсину-кліренс у калі за формулою Кліренс (мл/день) =  $(V \times F) / S$ , де  $V$  – кількість зразка в мл/день за 3 дні,  $F$  – концентрація  $\alpha_1$ -антитрипсину впродовж 3 днів у калі,  $S$  – концентрація  $\alpha_1$ -антитрипсину впродовж 3 днів у сироватці крові.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Рівень  $\alpha_1$ -антитрипсину сироватки крові становив при хронічному калькульозному панкреатиті (ХКП) 562±242,85 мг/дл, при хронічному псевдотуморозному панкреатиті (ХПТП) – 716,4±356,6 мг/дл, при хронічному паренхіматозному панкреатиті (ХПП) – 749,58±416,35 мг/дл (табл. 1). При всіх формах хронічного панкреатиту виявлено збільшення рівня  $\alpha_1$ -антитрипсину сироватки крові у порівнянні з контрольною групою. Найвищі показники спостерігалися при хронічному паренхіматозному та псевдотуморозному панкреатитах. При ХПТП рівень  $\alpha_1$ -антитрипсину сироватки крові був у 5,3 рази вище показника контрольної групи. Кількість  $\alpha_1$ -антитрипсину в калі хворих на хронічний панкреатит знаходився в межах норми – 11,16±3,42 мг/дл, проти показників у контрольній групі – 10,92±0,47 г/дл. При хронічному псевдотуморозному панкреатиті кількість  $\alpha_1$ -антитрипсину в калі склала 7,97±1,45 мг/дл, при хронічному паренхіматозному панкреатиті – 4,88±0,34 мг/дл, при хронічному калькульозному панкреатиті – 6±1,51 мг/дл. Відзначено достовірне зниження ( $p < 0,01$ ) рівня  $\alpha_1$ -антитрипсину в калі у хворих на хронічний паренхіматозний панкреатит у порівнянні з показниками при хронічному псевдотуморозному панкреатиті та контрольною групою. При розрахунку  $\alpha_1$ -антитрипсину-кліренсу в калі виявлено його суттєве зниження у хворих на хронічний паренхіматозний панкреатит 4,35±0,15 мл/день ( $p \leq 0,05$ ). При хронічному псевдотуморозному та калькульозному панкреатитах кліренс  $\alpha_1$ -антитрипсину несуттєво був знижений у порівнянні з контрольною групою. У хворих на хронічний псевдотуморозний панкреатит цей показник склав – 13,14±4,25 мл/день, при хронічному калькульозному панкреатиті – 17,98±11,29 мл/день (рис. 1).

Рис. 1. Показники α<sub>1</sub>-антитрипсину в калі при різних формах хронічного панкреатиту.

Вміст ферритину в сироватці крові хворих на хронічний панкреатит з формуванням кісти був збільшений у 4 рази у порівнянні з хворими на хронічний панкреатит з порушенням екзокринної та ендокринної функції підшлункової залози – відповідно

592,83±301,97 та 136,2±39,15 нг/мл. При хронічному псевдотуморозному панкреатиті показник ферритину в сироватці крові склав 78,93±24,02 нг/мл, що у 7,5 разу менше показника ферритину у хворих на хронічний панкреатит з формуванням кісти.

Таблиця 1

Показники α<sub>1</sub>-антитрипсину та ферритину у сироватці крові при різних формах хронічного панкреатиту

Нозологія	α <sub>1</sub> -антитрипсин, мг/дл	Ферритин, нг/мл
ХКП (p1)	562±242,85*	168,21±113,3*
ХПП (p2)	749,58±416,35*	55,21±15,85
ХПТП (p3)	716,4±356,6*	78,93±24,02*
Кіста ПЗ (p4)	456,3±168,2*	592,83±301,97*
ХП+ЦД (p5)	356,4±196,4*	136,2±39,15*
Контрольна група	134,69±7,3	43,2±5,69

Примітка:

\*достовірне зниження (p<0,01) показника α<sub>1</sub>-антитрипсину між p1, p2, p3, p4, p5 і контрольною групою;

\*достовірне зниження (p&lt;0,01) показника ферритину між p1, p3, p4, p5 і контрольною групою.

Рівень ферритину у хворих при хронічному калькульозному панкреатиті, хронічному псевдотуморозному панкреатиті і хронічному панкреатиті з формуванням кісти підшлункової залози та ендокринної недостатності суттєво відрізнявся від показників контрольної групи. При хронічному калькульозному панкреатиті показник знаходився в межах від 54,91 до 281,51 нг/мл, при хронічному псевдотуморозному панкреатиті – від 54,91 до 102,95 нг/мл, при хронічному панкреатиті з ендокринної недостатністю – від 97,05 до 175,35 нг/мл.

**Висновки.** 1. При всіх клінічних формах хронічного панкреатиту спостерігається значне збільшення α<sub>1</sub>-антитрипсину сироватки крові. Рівень α<sub>1</sub>-антитрипсину в сироватці крові хворих на хронічний панкреатит є більш чутливим маркером запалення у порівнянні з показником ферритину.

2. Зниження кліренсу α<sub>1</sub>-антитрипсину в калі виявлено при всіх клінічних формах хронічного панкреатиту, однак найбільш виражено воно при хронічному паренхіматозному панкреатиті.

3. Виражена ферритинемія характерна для хронічного панкреатиту з формуванням кісти підшлункової залози.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Колесникова Е.В. Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность: современный взгляд на проблему / Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 2 (40). — С. 93—98.
2. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления / П.Г. Назаров. — СПб.: Наука, 2001. — 423 с.
3. Пузырев В.П. Молекулярные основы и клинические аспекты недостаточности альфа1-антитрипсина / В.П. Пузырев, В.Я. Савюк // Пульмонология. — 2003. — №1. — С. 105—115.
4. Тихомиров А.Л. Некоторые аспекты диагностики и лечения железодефицитных состояний в практической деятельности на современном этапе / А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания, Е.В. Ночевкин // Трудный пациент. — 2011. — Т. 9, №11. — С. 26—38.
5. Bergamaschi G. Serum hepcidin: a novel diagnostic tool in disorders of iron metabolism / G. Bergamaschi, L. Villani // Haematol. — 2009. — Vol. 94 (12). — P. 1631—1633.
6. Kemna E.H. Hpcidin: from discovery to differential diagnosis / E.H. Kemna, H. Tjalsma, H. Willems // Haematologica. — 2008. — Vol. 93. — P. 90—97.
7. Maxim P.E. Serum ferritinas a tumor marker in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck / P.E. Maxim, R.W. Veltri // Cancer. — 1986. — Vol. 57 (2). — P. 305—311.
8. Rosario C. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome / C. Rosario, G. Zandman-Goddard, E.G. Meyron-Holtz // BMC Med. — 2013. — Vol. 22 (11). — P. 185—190.

V.Yu. KOVAL, E.Y. ARCHII

*Uzhhorod National University, Faculty of Medicine, Department of Propedeutics to Internal Medicine, Uzhhorod*

DESCRIPTION AND INDICATORS FERRITIN AND  $\alpha_1$ -ANTITRYPSIN IN CHRONIC PANCREATITIS

The indicators of ferritin,  $\alpha_1$ -antitrypsin was research in patients with chronic pancreatitis. The increasing of serum ferritin was discovered in chronic pancreatitis with cyst formation. In different clinical forms of chronic pancreatitis we can see increasing  $\alpha_1$ -antitrypsin serum in blood and decreasing it in the stool. The most distinct decrease in clearance  $\alpha_1$ -antitrypsin in faeces was found in patients with chronic parenchymal pancreatitis.

**Key words:** chronic pancreatitis, pancreatic cyst, ferritin,  $\alpha_1$ -antitrypsin

**Стаття надійшла до редакції: 18.01.2017 р.**