

Katedra i II Klinika Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski,  
Akademia Medyczna w Lublinie  
Kierownik: prof. dr med. Alfred Tuszkiewicz  
Centralne Laboratorium P. S. K. nr 1 w Lublinie  
Kierownik: doc. dr med. Tomasz Borkowski

Jan KOWALEWSKI, Jeremiasz TOMASZEWSKI

### Haptoglobina w niektórych chorobach wewnętrznych

### Гаптоглобин в некоторых внутренних заболеваниях

### Haptoglobin in Various Internal Diseases

Haptoglobina (oznaczana dalej symbolem *Hp*) jest  $\alpha_2$ -glikoproteidem posiadającym zdolność wiązania *in vivo* i *in vitro* wolnej hemoglobiny. Dzięki tej zdolności spełnia ona rolę białka transportowego dla hemoglobiny. Kompleks *Hp-Hb* nie przechodzi przez filtr nerkowy, dzięki czemu hemoglobina, uwolniona z krwinek czerwonych w następstwie śródnaczyniowego ich rozpadu, nie zostaje wydalona z ustroju. Oznaczanie poziomu *Hp* w surowicy znalazło zastosowanie jako czuły wskaźnik nasilenia hemolizy śródnaczyniowej (1, 11). Obok udziału w przemianie hemoglobiny *Hp* uczestniczy w metabolizmie tkankowym. W stanach przebiegających z destrukcją tkanek, ich zapaleniem i procesami rozrostowymi poziom *Hp* w surowicy wzrasta (3, 8, 12). *Hp* syntetyzowana jest prawdopodobnie w wątrobie (cyt. wg 5). W chorobach przebiegających z uszkodzeniem komórkowym wątroby poziom jej w surowicy ulega obniżeniu (7, 8, 10).

Celem naszej pracy było oznaczenie poziomu *Hp* w niektórych chorobach wewnętrznych i ustalenie przydatności tych oznaczeń w rozpoznawaniu i rokowaniu.

#### MATERIAŁ I METODA BADAŃ

Materiał nasz obejmuje 18 osób zdrowych, którzy stanowili grupę kontrolną oraz 91 chorych, leczonych w II Klinice Chorób Wewnętrznych A.M. w Lublinie. Wśród chorych było 50 mężczyzn i 41 kobiet, wiek ich wynosił od 16 do 67 lat. Wszystkich chorych podzielono na 5 grup chorobowych (tab. 1).

Poziom *Hp* w surowicy oznaczano metodą Owena, Bettera i Hobana (9), opartą na całkowitym związaniu *Hp* przez dodanie do surowicy nadmiaru hemoglobiny i pomiarze aktywności peroksydazowej kompleksu *Hp-Hb* w pH 4. W tym pH nie związana hemoglobina nie przejawia prawie wcale właściwości peroksydazo-

wych, a aktywność peroksydazowa zależy praktycznie tylko od kompleksu Hp-Hb i jest proporcjonalna do ilości Hp w surowicy. Zawartość Hp w surowicy wyraża się w mg hemoglobiny, związanej przez Hp w 100 ml surowicy (mg% Hb).

U wszystkich chorych oznaczano ponadto ogólną ilość białek surowicy metodą refraktometryczną oraz wykonano ich rozdział metodą elektroforezy bibułowej, celem oznaczenia ilości frakcji  $\alpha_2$ -globulinowej, w której skład wchodzi Hp.

#### WYNIKI BADAŃ

Poziom Hp u zdrowych wynosił od 72 do 120 mg% Hb, średnio  $100 \pm 15,9$  mg% Hb.

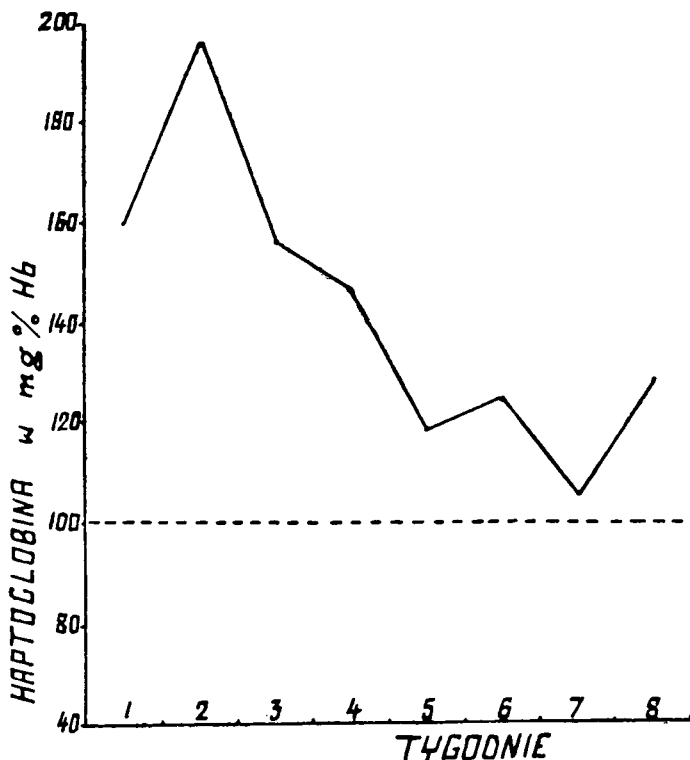
W grupie I chorób nerek spośród 6 chorych na ostre, kłębuszkowe zapalenie nerek u jednego chorego poziom Hp był obniżony, u jednego prawidłowy, a u 4 podwyższony i średnio wynosił  $126 \pm 26,5$  mg% Hb. Spośród 6 chorych na przewlekłe kłębuszkowe lub odmiedniczkowe zapalenie nerek z azotemią poziom Hp u 4 był obniżony, u 2 prawidłowy i średnio wynosił  $87 \pm 38$  mg% Hb. U wszystkich 6 chorych z zespołem nercowym stwierdzono znaczny wzrost Hp, średnio do  $222 \pm 48,5$  mg% Hb.

W grupie II chorób tkanki łącznej poziom Hp w surowicy był podwyższony u 7 spośród 8 chorych na przewlekłe, postępujące zapalenie stawów i średnio wynosił  $159 \pm 44,2$  mg% Hb. Wzrost poziomu Hp do  $163 \pm 8,2$  mg% Hb, stwierdzono również u 4 chorych z twardziną skóry, u chorego na toczeń rumieniowaty trzewny ( $168$  mg% Hb) i u 16 chorych w ostrym okresie choroby reumatycznej. U tych ostatnich poziom Hp kontrolowano w odstępach 2-tygodniowych przez cały okres leczenia. Poziom ten wzrastał już w pierwszym tygodniu choroby, średnio do  $168 \pm 32$  mg% Hb, a najwyższe wartości osiągnął w 2 tygodniu, średnio  $196 \pm 48$  mg% Hb. Od 3 tygodnia choroby rozpoczynał się spadek zawartości Hp w surowicy i pomiędzy 4 a 8 tygodniem poziom Hp osiągał wartości prawidłowe (ryc. 1).

Grupę III stanowiło 8 chorych na białaczkę limfatyczną przewlekłą i 10 chorych na ziarnicę złośliwą. U chorych na białaczkę limfatyczną poziom Hp w 2 przypadkach był obniżony, w 2 prawidłowy a w 4 nieco podwyższony i średnio wynosił  $114 \pm 27$  mg% Hb. W ziarnicy złośliwej u 4 chorych stwierdzono prawidłowy poziom Hp, a u 6 podwyższony. Średnio wynosił on  $136 \pm 34$  mg%. U 10 chorych tej grupy (7 na ziarnicę złośliwą i 3 na białaczkę limfatyczną), którzy leczeni byli naświetlaniami promieniami r $\gamma$ , po naświetlaniach stwierdzono wzrost poziomu Hp w surowicy średnio o 42%.

Grupa IV obejmowała 15 chorych z rakiem różnych narządów. Spośród 6 chorych z rakiem oskrzeli tylko u jednego poziom Hp był prawidłowy, a u 5 podwyższony i średnio wynosił  $177 \pm 50$  mg% Hb. U 3 chorych z rakiem żołądka bez klinicznie dających stwierdzić się przerzutów

poziom *Hp* był podwyższony u 2, a prawidłowy u jednego chorego i wynosił średnio 125 mg% Hb. Znacznie podwyższony poziom *Hp* stwierdzono u 3 chorych z rakiem trzustki z żółtaczką spowodowaną uciskiem na przewód żółciowy wspólny i u jednego chorego z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do wątroby i żółtaczką typu mechanicznego. Tylko u jednego chorego z rakiem gruczołu krokowego i mnogimi przerzutami do wątroby z pozostawieniem w niej niewielkiej ilości prawidłowego utkanka i z żółtaczką, poziom *Hp* był obniżony.

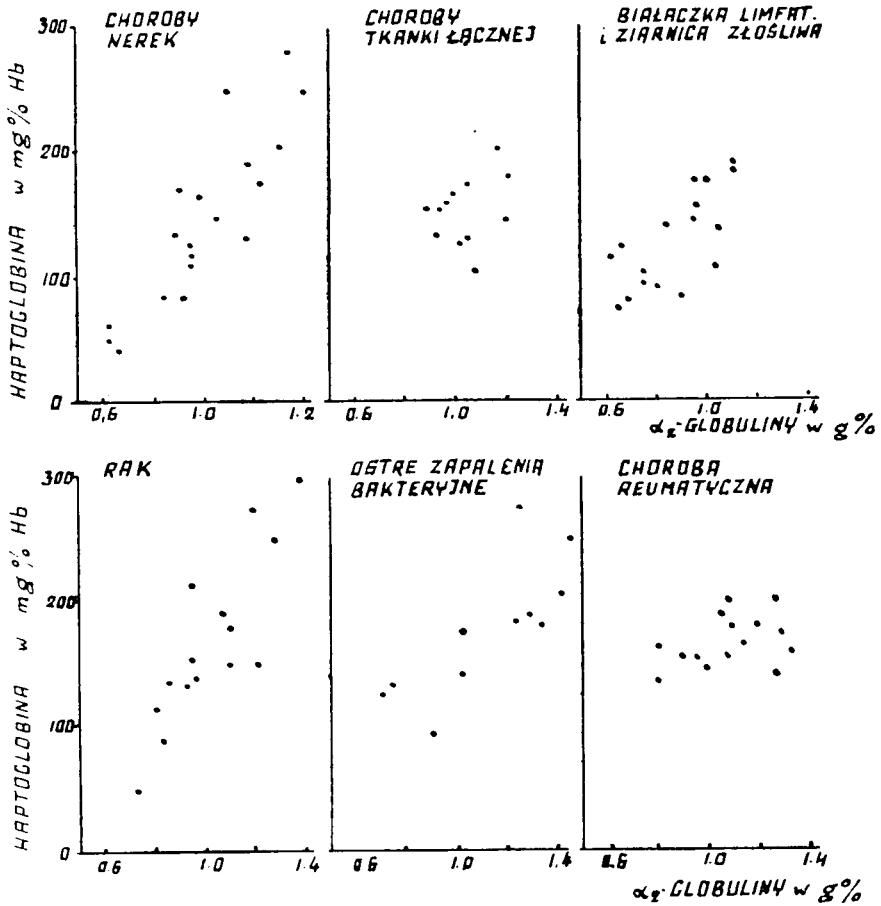


Ryc. 1. Poziom haptoglobiny w surowicy w przebiegu choroby reumatycznej (wartości średnie)

The level of haptoglobin in the serum in the course of rheumatic disease (average values)

W ostatniej grupie ostrych zapaleń bakteryjnych (zapalenie płuc u 6 chorych i ostre zapalenie woreczka żółciowego u 5 chorych) poziom *Hp* był prawidłowy u 2, a podwyższony u 9 i średnio wynosił  $162 \pm 53$  mg% Hb.

Zależność pomiędzy ilością  $\alpha_2$ -globulin a poziomem *Hp* w surowicy przedstawia ryc. 2.



Ryc. 2. Zależność pomiędzy ilością  $\alpha_2$ -globulin a poziomem haptoglobiny w surowicy  
Relation between the quantity of  $\alpha_2$ -globulin and the level of haptoglobin in the serum

#### OMÓWIENIE WYNIKÓW

Wyniki oznaczeń  $H_p$  w grupie osób zdrowych są zgodne z wynikami uzyskanymi tą samą metodą przez innych autorów (9, 12). Podwyższony poziom  $H_p$  w surowicy stwierdzono u chorych z ostrymi zapaleniami bakteryjnymi oraz niebakteryjnymi: ostrym kłębuszkowym zapaleniem nerek i w ostrym okresie choroby reumatycznej. Podobne wyniki uzyskali Jayle i wsp. (2), oraz Kluthe i Mayer (6). Nyman (8) stwierdziła zwiększenie ilości  $H_p$  w ostrych chorobach bakteryjnych miejscowych i uogólnionych, w zapaleniach aseptycznych, po operacjach i urazach ze znaczniejszym uszkodzeniem tkanek. Najwyższy poziom  $H_p$  osiąga około 7 dnia choroby, a ich spadek do normy następuje średnio

po 4 tygodniach, jeśli nie wystąpiły w międzyczasie powikłania. Zakażenia o łagodnym przebiegu powodują mniejszy wzrost i szybszą normalizację poziomu *Hp* aniżeli zakażenia cięższe.

Wzrost ilości *Hp* wystąpił również w przewlekłym postępującym zapaleniu stawów, twardzinie skóry i u chorego z toczniem rumieniowatym trzewnym. Zdaniem J a y l e'a i wsp. (5) *Hp* stanowi materiał do rekonstrukcji tkanki łącznej w przypadku jej uszkodzenia, a podwyższony poziom *Hp* w surowicy w przebiegu zapaleń i chorób tkanki łącznej jest wyrazem zwiększonego zapotrzebowania na *Hp* w tych stanach.

U chorych z rakiem różnych narządów poziom *Hp* w surowicy wzrasta. Wysokie wartości *Hp* uzyskano zwłaszcza u chorych z rakiem oskrzeli i u chorych, u których w następstwie przerzutów do wątroby lub ucisku od zewnątrz na przewodź żółciowy wystąpiła żółtaczka. Podwyższony poziom *Hp* w przypadkach nowotworów stwierdzili również N y m a n (8) oraz O w e n i wsp. (10). Zdaniem ich we wczesnych okresach choroby

Tabela 1

Grupa	Nazwa choroby	Ilość chorych	Poziom haptoglobiny w surowicy w mg% Hb									
			Średnio	< 30	31 - 60	61 - 90	91 - 120	121 - 150	151 - 180	181 - 210	211 - 250	> 250
	Z d r o w i	18	100			5	11	2				
I	Ostre kłębuszkowe zapalenie nerek	6	126			1	1	3	1			
	Zespół nerczycowy	6	222						2	1	2	1
	Przewlekłe zapalenie nerek z azotemią	6	83		2	2	1	1				
II	Przewlekłe, postępujące zapalenie stawów	8	159				1	4	1	1	1	
	Twardzina skóry	4	163						4			
	Toczeń rumieniowaty trzewny	1	168						1			
	Choroba reumatyczna	16	183					1	9	5		1
III	Białaczka limfatyczna przewlekła	8	114			2	2	3	1			
	Ziarnica złośliwa	10	136				4	3	2	1		
IV	Rak oskrzela	6	177					1	1	2	1	1
	Rak żołądka	3	125					1	1	1		
	Rak innych narządów	6	223			1				1	3	1
V	Ostre zapalenia bakteryjne	11	162					2	3	2	3	1

poziom *Hp* wzrasta nieznacznie, lecz wraz ze wzrostem guza, a zwłaszcza w miarę powstawania przerzutów oraz przy powikłaniach zapalnych osiąga wysokie wartości.

Znaczny wzrost poziomu *Hp* u chorych nowotworowych w razie dołączenia się zastoju żółci nie znajduje dostatecznego wytłumaczenia w świetle dotychczasowych wiadomości o *Hp*. Wysokie wartości *Hp* stwierdza się również w żółtaczce mechanicznej nienowotworowej (7, 10). U chorych z białaczką limfatyczną przewlekłą poziom *Hp* w surowicy był różny. Nie stwierdzono zależności pomiędzy poziomem *Hp* a stopniem powiększenia węzłów chłonnych, śledziony i zwłaszcza wątroby ani czasem trwania i dynamiką choroby. U chorych z ziarnicą złośliwą poziom *Hp* w większości przypadków był podwyższony, lecz także nie było wyraźniejszego związku pomiędzy stanem klinicznym chorych a ilością *Hp* w surowicy. Stwierdzony u tych chorych wzrost zawartości *Hp* po naświetlaniach promieniami rtg przy równoczesnej poprawie klinicznej i hematologicznej jest prawdopodobnie następstwem uszkadzającego działania energii promienistej na naświetlane tkanki.

Stwierdzona zależność pomiędzy ilością  $\alpha_2$ -globulin w surowicy a poziomem *Hp* uwidoczniła się szczególnie w grupie chorób nerek. U chorych z zespołem nerczycowym, u których  $\alpha_2$ -globuliny były znacznie zwiększone, poziom *Hp* uległ również znacznemu podwyższeniu. Natomiast u chorych z przewlekłym zapaleniem nerek z azotemią, niskim wartościami  $\alpha_2$ -globulin towarzyszyło obniżenie ilości *Hp*.

#### WNIOSKI

1. Poziom *Hp* w surowicy wzrasta w przebiegu ostrych zapaleń bakteryjnych, w chorobach tkanki łącznej: gościecu pierwotnym postępującym, twardzinie skóry, chorobie reumatycznej, w chorobach nerek: ostrym zapaleniu kłębuszkowym nerek i zespole nerczycowym, w chorobie nowotworowej (rak różnych narządów), w ziarnicy złośliwej oraz po naświetlaniach promieniami rtg.

2. Wzrost poziomu *Hp* w surowicy jest proporcjonalny do ilości  $\alpha_2$ -globulin.

3. Oznaczanie poziomu *Hp* w surowicy może być pomocne w ocenie aktywności wymienionych wyżej chorób. Normalizacja *Hp* wskazuje na wygasanie procesu chorobowego.

---

#### PIŚMIENNICTWO

1. Brus I., Lewis M.: Pol. Tyg. Lek., 16, 581—584, 1961.
2. Jayle M. F., Coste F., Delbarre F.: Soc. Med. Hôp., 64, 1220—1225, 1948.
3. Jayle M. F., Dozmann E.: Nouv. Rev. Fr. Hemat., 2, 490—496, 1962.

4. Jayle M. F., Lagrue G., Boussier G.: Presse Med., 62, 1246—1248, 1954.
  5. Jayle M. F., Moretti J., Mouray H.: Nouv. Rev. Fr. Hemat., 2, 473—479, 1962.
  6. Kluthe R., Mayer P.: Klin. Wschr., 39, 205—206, 1961.
  7. Kowalewski J., Tomaszewski J., Szyszko B.: Pol. Arch. Med. Wewn., 34, 1611—1616, 1964.
  8. Nyman M.: Scand. J. Clin. Lab. Invest., 11, suppl. 39, 1959.
  9. Oven J. A., Better F. C., Hoban J.: J. Clin. Path., 13, 163—167, 1960.
  10. Oven J. A., Mackay I. R., Got C.: Brit. Med. Journ., 1, 1454—1457, 1959.
  11. Nosslin B. F., Nyman M.: Lancet., 1, 1000—1001, 1958.
  12. Śnigurowicz J.: Pol. Tyg. Lek., 17, 961—963, 1962.
- Pracę otrzymano 9 X 1964.

---

### РЕЗЮМЕ

Авторы определяли уровень гаптоглобина в сыворотке крови у 91 больных при различных внутренних заболеваниях.

Обнаружено повышение гаптоглобина при острых бактериальных заболеваниях, при болезнях соединительной ткани: *poliarthritus chronica progressiva*, *sclerodermia*, *morbus rheumaticus*; при болезнях почек: *glomerulonephritis acuta*, *syndroma nephroticum*, при злокачественных новообразованиях. У больных хронической лимфатической лейкемией и в болезни Годжкина замечено повышение уровня гаптоглобина после рентгеновских облучений. Уровень гаптоглобина был пропорциональный количеству  $\alpha_2$ -глобулинов. Обсуждены также взгляды на механизм повышения уровня гаптоглобина при болезненных состояниях.

---

### SUMMARY

The authors estimated the level of haptoglobin in the serum of 91 patients suffering from various internal diseases. The haptoglobin level was found to have raised in acute bacterial infections, in diseases of the connective tissue (rheumatoid arthritis, scleroderma and rheumatic fever), in renal diseases (acute glomerulonephritis and nephrotic syndrome), in cancer of various organs, and in Hodgkin's disease. Patients with chronic lymphocytic leukemia and Hodgkin's disease demonstrated an increased level of haptoglobin following X-ray therapy. The increase of haptoglobin in the serum was found to be parallel to that observed in  $\alpha_2$ -globulin in the serum. The reasons for the increase of haptoglobin in pathological conditions are discussed.

