

УДК 616-008.3/.5.576.52.543.635.4.616-008.6.611.018.74.616.13-004.6

Ю.С. Сегеда, С.В. Шевчук

## РІВЕНЬ РОЗЧИННОЇ МОЛЕКУЛИ АДГЕЗІЇ СУДИННИХ КЛІТИН-1 ТА L-СЕЛЕКТИНУ У ХВОРИХ НА АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ: ЗВ'ЯЗОК З АКТИВНІСТЮ ЗАХВОРЮВАННЯ, ДИСФУНКЦІЄЮ ЕНДОТЕЛІЮ ТА АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

**Резюме.** У ході проведеного дослідження продемонстровано значне підвищення показників розчинної молекули адгезії судинних клітин-1 (sVCAM-1) та L-селектину в крові хворих на антифосфоліпідний синдром порівняно зі здоровими особами. Рівні досліджуваних субстанцій асоціювались із маркерами активності запального процесу (ШОЕ, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, СРП), порушенням ліпідного обміну, наявністю антифосфоліпідних антитіл та супутньою артеріальною гіпертензією, однак практично не залежали від віку, статі, тривалості захворювання, тютюнопаління, ожиріння та гіподина-

мії. Також встановлено тісні кореляційні зв'язки між підвищенням концентрації sVCAM-1 і L-селектину та структурнофункціональними змінами ендотелію судин, що дозволяє вважати їх циркулюючими маркерами раннього розвитку атеросклерозу у хворих на антифосфоліпідний синдром.

**Ключові слова:** антифосфоліпідний синдром, молекула адгезії судинних клітин-1 (sVCAM-1), L-селектин, антифосфоліпідні антитіла, активність захворювання, дисліпідемія, структурно-функціональні зміни ендотелію судин.

**Вступ.** За сучасними уявленнями, ураження ендотелію стінки судин вважається одним із головних патогенетичних факторів у розвитку атеросклерозу [12]. Підвищення активності молекули адгезії судинних клітин-1 (sVCAM-1) та розчинного L-селектину в крові є біохімічними маркерами пошкодження та дисфункції ендотелію судин, що спостерігається не лише при гіпертонічній хворобі та ішемічній хворобі серця, але й при більшості ревматичних захворювань [13, 14]. Зростання sVCAM-1 та розчинного L-селектину в крові виявлено у хворих на антифосфоліпідний синдром (АФС) [1, 7, 14]. Згідно з експериментальними та клінічними дослідженнями при АФС активація ендотеліальних клітин і, як наслідок, підвищення рівнів клітинних молекул адгезії в крові індукується прозапальними цитокінами, автоантитілами до двоспиральної ДНК, фосфоліпідів чи ендотеліальних клітин [4, 8, 14]. У хворих на АФС виявляються істотні порушення процесу ендотелійзалежної вазодилатації при доплерографічному дослідженні, навіть за умов відсутності традиційних факторів ризику серцево-судинних захворювань [2, 10]. Однак на даний час інформація щодо взаємозв'язків ехопоказників та біохімічних показників ендотеліальної функції (у тому числі і рівнів sVCAM-1 та розчинного L-селектину) у цієї категорії хворих є досить обмеженою, а роль перебігу захворювання та традиційних факторів ризику в експресії цих чинників взагалі не вивчена.

**Мета дослідження.** Дослідити рівні sVCAM-1 та розчинного L-селектину у хворих на АФС, зіставити їх із показниками дисфункції ендотелію та визначити їх взаємозв'язки з перебігом захворювання та традиційними факторами ризику.

**Матеріал і методи.** Проведене дослідження включало 82 пацієнти, які були розподілені на дві групи: 34 (41,5 %) особи з первинним АФС

(ПАФС) та 48 (58,5 %) осіб із вторинним АФС (ВАФС), на фоні системного червоного вовчак (СЧВ). Співвідношення жінок і чоловіків складало 4:1. До контрольної групи увійшли 37 практично здорових осіб. Групи пацієнтів були зіставними за віком та тривалістю захворювання. Діагноз АФС встановлювали на основі міжнародних класифікаційних критеріїв 2006 року [9]. Всім пацієнтам проводилась оцінка наявності традиційних факторів ризику серцево-судинних ускладнень. Лабораторне обстеження включало оцінку маркерів активності запального процесу (ШОЕ, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, СРП), визначення антитіл до кардіоліпіну (аКЛ) ізотипу IgG та сумарних антитіл до  $\beta_2$ -глікопротеїну 1 ( $\alpha\beta_2$ -ГП), показників загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів у сироватці крові (значення холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою Friedwald). Для вивчення ендотеліальної функції використовували ехолокацію високого розрішення та доплерографію плечової артерії, за методикою Selermajer D. та співавт. Також визначали структурно-функціональні зміни судин - товщину комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії (КІМ ЗСА) та наявність атеросклеротичних бляшок на ЗСА (АБ). Обстеження включало визначення інтегрального індексу активності СЧВ – SLEDAI.

Вміст розчинної молекули адгезії судинних клітин (sVCAM-1) та розчинного L-селектину (sCD62L) визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору фірми "Diacclone", Франція, згідно з інструкцією фірми-виробника. Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою стандартних статистичних програм "Microsoft Excel" для Windows - 2000. Оцінювали середнє значення, стандартні похибки, достовірність відмінностей за t-критерієм

Стьюдента, проводили парний кореляційний аналіз. Результати представлені як  $M \pm m$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз вмісту sVCAM та розчинного L-селектину в сироватці крові хворих на АФС та осіб контрольної групи наведено в табл.1. Як видно з даних таблиці, в обстежених нами хворих на ПАФС та ВАФС реєструвалися вірогідно вищі рівні sVCAM-1 та L-селектину, ніж у практично здорових пацієнтів (на 37 та 87 % і 33 % та 78 %, відповідно). Така відмінність пояснюється переважанням серед осіб хворих на АФС із субнормальним та високим рівнем sVCAM-1 та L-селектину. Слід зауважити, що сироваткові рівні sVCAM-1 та L-селектину в осіб із ВАФС виявлялися вірогідно вищими на 36 % та 33 %, ніж у пацієнтів із ПАФС.

Ранжирування рівнів sVCAM-1 та розчинного L-селектину засвідчило, що в 73 % та 70,3 % здорових осіб реєструвалися нормальні рівні sVCAM-1 та розчинного L-селектину, помірно високі – у 16,2 %, високі – у 10,8 та 13,5 %, відпо-

відно. У пацієнтів з ПАФС лише у 44,1 % та 47 % осіб реєструвалися нормальні рівні sVCAM-1 та L-селектину, у 35,3 % та 29,5 % помірно високі, а у 20,6 % та 23,5 % – високі. У пацієнтів з ВАФС нормальні рівні sVCAM-1 та L-селектину виявлялися у 22,9 % та 37,5 %, помірно високі у 25 % та 22,9 %, високі – 52,1 % та 39,6 % відповідно.

Дослідженням не виявлено вірогідних статевих відмінностей ні за середніми рівнями, ні за часткою хворих із нормальними чи високими рівнями міжклітинних молекул адгезії (КМА) в групах осіб із різними варіантами АФС.

У таблиці 2 наведені результати порівняльного дослідження рівнів sVCAM-1 та L-селектину в здорових осіб та пацієнтів з АФС різного віку. Нами встановлена тенденція до зростання з віком вмісту клітинних молекул адгезії у практично здорових осіб і вірогідний кореляційний зв'язок між віком та рівнями sVCAM-1 та L-селектину. Вікових відмінностей щодо рівнів sVCAM-1 та L-селектину в пацієнтів з ПАФС та ВАФС не виявлено.

Таблиця 1

#### Ранжирування рівнів sVCAM-1 та L-селектину у практично здорових осіб та у пацієнтів з антифосфоліпідним синдромом, статеві особливості

Групи обстежених	sVCAM-1, нг/мл			
	Абс. величина	Нормальний рівень	Помірно високій (75-90 перцентиль)	Високий (> 90 перцентиль)
	$M \pm m$	<945 нг/мл	945-1580 нг/мл	>1580 нг/мл
Здорові дорослі особи, n=37	830,3±95,5	27 (73,0 %)	6 (16,2 %)	4 (10,8 %)
Пацієнти з ПАФС, n=34	1143,8±88,6*	15 (44,1 %)*	12 (35,3 %)*	7 (20,6 %)
Хворі на ВАФС, n=48	1554,9±90,9*#	11 (22,9 %)*	12 (25,0 %)	25 (52,1 %)*
У тому числі:				
Жінки з ПАФС, n=23	1170,4±108,4	9 (39,1 %)	10 (43,5 %)	4 (17,4 %)
Чоловіки з ПАФС, n=11	1107,9±173,6	6 (54,5 %)	2 (18,2 %)	3 (27,3 %)
Жінки з ВАФС, n=42	1527,3±101,9	11 (26,2 %)	10 (23,8 %)	21 (50,0 %)
Чоловіки з ВАФС, n=6	1747,9±129,2	0	2 (33,3 %)	4 (66,7 %)
L-селектин, нг/мл				
	$M \pm m$	<1740 нг/мл	1740-2900 нг/мл	>2900 нг/мл
Здорові дорослі особи, n=37	1488,6±140,2	26 (70,3 %)	6 (16,2 %)	5 (13,5 %)
Хворі на ПАФС, n=34	1986,2±171,5*	16 (47,0 %)*	10 (29,5 %)	8 (23,5 %)
Хворі на ВАФС, n=48	2648,5±203,9*#	18 (37,5 %)*	11 (22,9 %)	19 (39,6 %)*
У тому числі:				
Жінки з ПАФС, n=23	2029,1±220,3	10 (43,5 %)	8 (34,7 %)	5 (21,8 %)
Чоловіки з ПАФС, n=11	1979,1±298,3	5 (45,5 %)	4 (36,4 %)	2 (18,1 %)
Жінки з ВАФС, n=42	2583,8±222,6	10 (23,8 %)	11 (26,2 %)	21 (50,0 %)
Чоловіки з ВАФС, n=6	3101,7±484,0	1 (16,7 %)	1 (16,7 %)	4 (66,6 %)

Примітка. 1-знаком \* позначені вірогідні відмінності у показниках щодо здорових осіб; 2- знаком # позначені вірогідні відмінності у показниках хворих на ВАФС щодо хворих на ПАФС

Таблиця 2

## Рівні sVCAM-1 та L-селектину у практично здорових осіб та пацієнтів з антифосфоліпідним синдромом різного віку

Показники	Вікові групи			Кореляція з віком
	До 30 років	30-45 років	45 та більше років	
Група здорових осіб, n= 37				
Число спостережень	n=12	n=11	n=14	
sVCAM-1, нг/мл	585,0±104,8	829,8±159,4	1041,0±187,9*	0,32#
L-селектин, нг/мл	1067,5±105,4	1790,0±300,3*	1612,9±247,3*	0,35#
Пацієнти з ПАФС, n=34				
Число спостережень	n=3	n=27	n=4	
sVCAM-1, нг/мл	1424,1±482,1	1121,1±99,5	1086,8±130,2	0,21
L-селектин, нг/мл	1786,7±527,9	1950,4±198,3	2377,5±496,5	0,27
Пацієнти з ВАФС, n=48				
Число спостережень	n=6	n=24	n=18	
sVCAM-1, нг/мл	1759,9±289,8	1302,5±121,1	1823,1±127,1	0,20
L-селектин, нг/мл	2251,7±614,7	2763,8±313,7	2627,2±296,3	0,17

Примітка. 1 знаком \* позначені вірогідні відмінності щодо групи до 30 років; 2. знаком # показані вірогідні коефіцієнти кореляції

Таблиця 3

## Рівні sVCAM-1 та L-селектину у пацієнтів з антифосфоліпідним синдромом залежно від тривалості захворювання

Показники	Тривалість захворювання, роки			
	До 5 років	5-10 років	10 та більше років	
Пацієнти з ПАФС, n=34				
Число спостережень	n=3	n=27	n=4	
sVCAM-1, нг/мл	1056,6±128,4	1244,6±177,2	1184,8±165,4	0,17
L-селектин, нг/мл	1549,4±247,6	2449,1±261,3	2257,1±339,9	0,21
Пацієнти з ВАФС, n=48				
Число спостережень	n=6	n=24	n=18	
sVCAM-1, нг/мл	1373,5±136,6	1732,1±136,5	1690,5±116,1	0,18
L-селектин, нг/мл	2546,1±373,6	2699,5±277,1	2738,8±502,2	0,12

Рівні КМА у пацієнтів з ПАФС та ВАФС не залежали також і від тривалості захворювання (табл. 3). Не виявлено також і достовірних кореляційних зв'язків між тривалістю захворювання та рівнями sVCAM-1 та L-селектину досліджуваних груп.

З традиційних факторів ризику (табл.4) рівні sVCAM-1 та розчинного L-селектину асоціювалися лише з АГ. Зокрема, у групі хворих на ПАФС та ВАФС з АГ концентрація sVCAM-1 та розчинного L-селектину виявилась вірогідно (на 50 %) вищою ніж у хворих без АГ. Куріння та надлишкова маса тіла суттєво не впливали на гіперекспресію клітинних молекул адгезії.

Порівняльний аналіз показників ліпідного обміну залежно від концентрації КМА (табл. 5)

показав, що у хворих на ВАФС зі збільшенням концентрації sVCAM-1 та L-селектину відбувалося достовірне зростання вмісту в сироватці крові ЗХС, ХС ЛПНЩ та ТГ, як і падіння рівня ХС ЛПВЩ. Наявність зв'язку між sVCAM-1 та L-селектином з одного боку зі змінами в обміні ліпідів з іншого, підтверджується і кореляційним аналізом. Зокрема, рівні sVCAM-1 тісно корелювали з вмістом ЗХС, ХС ЛПНЩ та ТГ ( $r=0,32-0,41$ ) а L-селектин із вмістом ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ та ТГ ( $r=0,32-0,42$ ).

В осіб із ПАФС зв'язки між рівнями КМА та показниками ліпідного обміну були менш істотними. Зі збільшенням концентрації sVCAM-1 та L-селектину відмічалась тільки тенденція до зростання рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ та падіння

Таблиця 4

**Вміст sVCAM-1 та L-селектину в сироватці крові хворих з різними варіантами антифосфоліпідного синдрому залежно від наявності чи відсутності традиційних факторів ризику (M±m)**

Групи обстежених	sVCAM-1, нг/мл	L-селектин, нг/мл
Пацієнти з ПАФС, n=34		
Без АГ, n=16	1012,0±104,4	1566,9±248,1
З АГ, n=18	1261,0±136,1	2358,9±205,4*
Не курять, n=27	1135,4±102,4	1932,2±203,2
Курять, n=7	1176,3±185,4	2194,3±294,0
ІМТ < 30 кг/м <sup>2</sup> , n=28	1135,7±104,9	2000,4±199,0
ІМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> , n=6	1181,6±125,4	1920,0±317,6
Пацієнти з ВАФС, n=48		
Без АГ, n=19	1198,8±162,0	1776,8±221,5
З АГ, n=29	1788,2±83,6*	3219,7±255,8*
Не курять, n=41	1533,7±104,2	2580,5±228,1
Курять, n=7	1678,9±129,2	3047,1±412,1
ІМТ < 30 кг/м <sup>2</sup> , n=34	1461,3±112,9	2441,8±232,0
ІМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> , n=14	1782,2±135,0	3150,7±395,3

Примітка. знаком \* позначені вірогідні відмінності щодо групи без АГ

Таблиця 5

**Зв'язок порушень ліпідного обміну з концентрацією sVCAM-1 та L-селектину у пацієнтів з антифосфоліпідним синдромом**

Групи обстежених	Хворі на ВАФС, n= 48			
	sVCAM-1, нг/мл			
	Нормальний рівень	Помірно високий	Високий	Коеф. кор.
ЗХС, ммоль/л	5,46±0,27	6,36±0,33*	6,35±0,20*	0,32 <sup>#</sup>
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,11±0,07	1,12±0,11	1,02±0,06	-0,20
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,51±0,27	4,16±0,26	4,20±0,19*	0,34 <sup>#</sup>
ТГ, ммоль/л	1,90±0,24	2,43±0,25	2,54±0,14*	0,41 <sup>#</sup>
L-селектин, нг/мл				
ЗХС, ммоль/л	5,94±0,27	5,91±0,22	6,56±0,26	0,28
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,20±0,09	1,05±0,10	0,97±0,06*	-0,32 <sup>#</sup>
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,76±0,21	3,85±0,20	4,43±0,25*	0,39 <sup>#</sup>
ТГ, ммоль/л	2,11±0,21	2,26±0,24	2,68±0,15*	0,42 <sup>#</sup>
Хворі на ПАФС, n= 34				
sVCAM-1, нг/мл				
ЗХС, ммоль/л	5,71±0,21	5,43±0,23	5,94±0,52	0,03
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,05±0,09	1,05±0,08	1,00±0,10	-0,03
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,87±0,20	3,62±0,24	3,99±0,39	0,01
ТГ, ммоль/л	1,81±0,20	1,78±0,19	2,03±0,65	0,08
L-селектин, нг/мл				
ЗХС, ммоль/л	5,36±0,15	5,80±0,36	6,09±0,40	0,24
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,16±0,05	0,95±0,10	0,95±0,12	-0,37 <sup>#</sup>
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,49±0,15	3,99±0,35	4,20±0,26*	0,31
ТГ, ммоль/л	1,57±0,15	2,01±0,20	2,16±0,61	0,24

Примітка. 1. Знаком \* позначені вірогідні відмінності щодо групи з нормальними рівнями sVCAM-1 та L-селектину; 2. Знаком <sup>#</sup> показані вірогідні коефіцієнти кореляції

Таблиця 6

**Взаємозв'язок концентрації sVCAM-1 та L-селектину з маркерами запалення у хворих на антифосфоліпідним синдромом (M±m)**

Показники	sVCAM-1, нг/мл			
	Хворі на ВАФС		Хворі на ПАФС	
	<1580 нг/мл, n=23	≥1580 нг/мл n=25	<1580 нг/мл, n=27	≥1580 нг/мл, n=7
ШОЕ, мм/год	26,4±2,56	32,9±1,95*	18,3±1,36	20,4±1,95
СРП, мг/л	6,33±0,49	8,21±0,52*	5,77±0,38	5,84±0,10
ФНП-α, нг/мл	131,9±13,7	184,9±16,4*	91,5±7,46	129,8±13,5*
ІЛ-1, нг/мл	23,8±1,63	28,8±1,89*	17,8±1,22	24,7±3,15*
SLEDAI, бали	19,2±1,43	22,6±1,44	-	-
Індекс ушкодження, бали	6,87±0,38	7,72±0,39	-	-
L-селектин, нг/мл				
	< 2900 нг/мл, n=29	≥2900 нг/мл n=19	<2900 нг/мл, n=26	≥2900 нг/мл, n=8
ШОЕ, мм/год	27,4±2,32	33,5±1,90*	18,4±1,34	19,9±2,33
СРП, мг/л	6,61±0,43	8,38±0,65*	5,43±0,38	6,93±0,44*
ФНП-α, нг/мл	130,0±11,1	204,5±19,2*	91,7±7,64	124,4±16,5
ІЛ-1, нг/мл	25,3±1,64	28,2±2,10	17,8±1,38	23,8±2,27*
SLEDAI, бали	19,7±1,28	22,9±1,68		
Індекс ушкодження, бали	7,07±0,31	7,68±0,51		

Примітка. \* - вірогідні відмінності стосовно осіб з нормальним рівнем sVCAM-1 та L-селектину

Таблиця 7

**Взаємозв'язок sVCAM-1 та L-селектину з рівнями антитіл до кардіоліпіну класу IgG та антитіл до β<sub>2</sub>-ГП 1 класів IgG, IgA, IgM у хворих на антифосфоліпідний синдром (M±m)**

Показник	sVCAM-1, нг/мл		L-селектин, нг/мл		
	Абс. вел.	г	Абс. вел.	г	
Хворі на ВАФС, n=48					
Антикардіоліпінові антитіла класу IgG	негативні	1383,4±183,7	0,20	2152,7±256,9	0,30 <sup>#</sup>
	позитивні	1434,0±255,5		2621,8±522,0	
	сильно позитивні	1732,3±81,5		3000,0±306,1*	
Антитіла до β <sub>2</sub> -ГП 1	негативні	1282,8±176,7	0,28	2453,8±401,9	0,16
	позитивні	1424,6±202,0		2187,5±313,8	
	сильно позитивні	1733,2±99,4*		2499,7±200,1	
Хворі на ПАФС, n=34					
Антикардіоліпінові антитіла класу IgG	негативні	1012,4±143,4	0,14	1576,7±298,5	0,34 <sup>#</sup>
	позитивні	1135,9±237,5		1741,2±314,2	
	сильно позитивні	1217,1±120,1		2317,7±202,7*	
Антитіла до β <sub>2</sub> -ГП 1	негативні	914,7±104,7	0,26	1514,0±535,8	0,32
	позитивні	982,5±132,7		1444,0±264,3	
	сильно позитивні	1289,0±125,8*		2395,8±200,3	

Примітка. 1. Знаком \* позначені вірогідні відмінності щодо групи з негативними результатами тестування на наявність антикардіоліпінових антитіл; 2. Знаком <sup>#</sup> показані вірогідні коефіцієнти кореляції

ХС ЛПВЩ. Лише рівень ХС ЛПНЩ з високим рівнем L-селектину в сироватці крові виявився вірогідно (на 20 %) вищим, ніж у хворих із нормальним рівнем L-селектину. Проведення парного кореляційного аналізу не виявило кореляцій-

ної залежності між сироватковими рівнями sVCAM-1 та L-селектину з рівнями ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, натомість виявлено обернений кореляційний зв'язок між L-селектином та рівнями ХС ЛПВЩ (r=-0,37).

Таблиця 8

## Взаємозв'язок концентрації sVCAM-1 та L-селектину з маркерами атеросклеротичного ураження судин у хворих на АФС (M±m)

Показники	sVCAM-1, нг/мл			
	Хворі на ВАФС		Хворі на ПАФС	
	<1580 нг/мл, n=19	≥1580 нг/мл n=25	<1580 нг/мл, n=25	≥1580 нг/мл, n=7
КІМ ЗСА (мм)	0,84±0,03	0,99±0,03*	0,78±0,03	0,90±0,03*
Число осіб з КІМ ЗСА>0,90 мм, n (%)	6 (31,6%)	17 (68,0%)*	5 (20,0%)	4 (57,1%)*
ЕЗВДПА, %	6,80±0,68	5,32±0,62	8,74±0,47	6,17±0,96*
Число осіб зі ЕЗВД ПА ≤8,0%, n (%)	9 (47,4%)	15 (60,0%)	7 (28,0%)	5 (71,4%)*
Наявність АБ	5 (26,3%)	14 (56,0%)*	4 (16,0%)	3 (42,8%)
L-селектин, нг/мл				
	<2900 нг/мл, n=25	≥2900 нг/мл n=19	<2900 нг/мл, n=24	≥2900 нг/мл, n=8
КІМ ЗСА (мм)	0,88±0,04	0,99±0,02*	0,78±0,03	0,86±0,04
Число осіб з КІМ ЗСА>0,90 мм, n (%)	10 (40,0%)	13 (68,4%)*	5 (20,8%)	4 (50,0%)
ЕЗВДПА, %	6,77±0,60	4,89±0,68*	8,71±0,51	6,58±0,80*
Число осіб зі ЕЗВД ПА ≤8,0%, n (%)	11 (44,0%)	13 (68,4%)*	7 (29,2%)	5 (62,5%)*
Наявність АБ	9 (36,0%)	10 (52,6%)	4 (16,7%)	3 (37,5%)

Примітка. знаком \* позначені вірогідні відмінності стосовно осіб з нормальними значеннями КМА

Рівні КМА у хворих на ВАФС виявляли найвищу залежність від активності запального процесу (табл.6). Так, у пацієнтів із дуже високими рівнями sVCAM-1 та L-селектину в сироватці крові (≥1580 нг/мл та 2900 нг/мл, відповідно) реєструвались вірогідно вищі рівні ШОЕ, СРП, ФНП-α та ІЛ-1, ніж у пацієнтів з відносно нормальними їх рівнями.

Гіперпродукція КМА у хворих на ПАФС також асоціювалась зі збільшенням сироваткових рівнів медіаторів запального процесу. Так, у хворих з високою концентрацією sVCAM-1 вміст ФНП-α та ІЛ-1 був, відповідно, на 42 та 38 % вищим, ніж в осіб з відносно нормальним рівнем sVCAM-1. Подібно поводить себе і рівень розчинного L-селектину. Зокрема, в осіб з високим його рівнем реєструвались вірогідно вищі рівні СРП та ІЛ-1, ніж в осіб з відносно нормальним рівнем. Менш тісним виявився зв'язок розчинного L-селектину з концентрацією ФНП-α та ШОЕ.

Проведені дослідження показали (табл. 7), що гіперпродукція антифосфоліпідних антитіл також помітно впливає на експресію клітинних молекул адгезії у хворих на АФС. Зокрема, середні рівні sVCAM-1 та L-селектину у пацієнтів, з відсутністю антифосфоліпідних антитіл, виявились від 20 до 60 % нижчими, ніж у пацієнтів із сильно позитивними результатами аналізу. Між пацієнтами обох груп також відзначались слабкі, однак вірогідні прямі кореляційні зв'язки між концентрацією антитіл до кардіоліпіну класу IgG чи β<sub>2</sub>-ГПІ та розчинного L-селектину.

Зростання концентрації sVCAM-1 та L-селектину у хворих на АФС асоціювалось з фор-

муванням несприятливих змін у судинах (табл.8). Так товщина КІМ ЗСА у хворих на ВАФС та ПАФС з рівнем sVCAM-1, що перевищував 1580 нг/мл, була на 18 та 15 % більшою, а величина ендотеліязалежної вазодилатації плечової артерії (ЕЗВДПА) – на 27,8 % та 41,6 %, відповідно меншою, ніж у пацієнтів із рівнем sVCAM-1 менше 1580 нг/мл. Крім того, серед пацієнтів з низьким рівнем sVCAM-1 реєструвалось вірогідно менше осіб з атеросклеротичними бляшками на ЗСА (у 2,1 та 2,7 раза, відповідно), ніж серед пацієнтів із відносно високим рівнем sVCAM-1.

Вміст розчинного L-селектину в сироватці крові виявляв подібної спрямованості зв'язок із структурно-функціональними показниками судин. Так, у пацієнтів із ВАФС та ПАФС з низьким (<2900 нг/мл) рівнем L-селектину товщина КІМ ЗСА була, відповідно, на 12,5 та 10 % нижчою, а рівень ЕЗВДПА – на 38 % та 32 % вищим, ніж в осіб із відносно високим рівнем L-селектину (>2900 нг/мл). Атеросклеротичні бляшки також частіше виявлялись саме в групах пацієнтів з високою концентрацією L-селектину.

Отримані нами дані засвідчили, що у пацієнтів із ПАФС, а особливо пацієнтів із ВАФС реєструються суттєво вищі рівні sVCAM-1 та L-селектину, ніж у практично здорових осіб. Ранжирування sVCAM-1 та L-селектину підтвердило той факт, що основна частка пацієнтів з АФС мають помірно високі або дуже високі рівні клітинних молекул адгезії. Так, дуже високі рівні sVCAM-1 та L-селектину реєструвались, відповідно, у 52,1 % та 39,6 % пацієнтів із ВАФС та 20,6 % та 23,5 % осіб з ПАФС, у той час як часто-

та аберантних рівнів sVCAM-1 та L-селектину у практично здорових осіб була щонайменше вдвічі меншою.

Окремо слід зауважити, що виявлені вірогідно вищі рівні КМА в осіб із ВАФС, порівняно з ПАФС, мабуть, пов'язані з більш характерним для ВАФС активним запальним процесом, що продемонстровано в наших попередніх дослідженнях. Тобто, можна припустити, що надмірна продукція прозапальних цитокінів та інших інтермедіатів є тими чинниками, які прискорюють процеси активації КМА (їх адгезії до ендотелію) та власне uszkodження серцево-судинної системи.

Таке пояснення виглядає цілком вірогідним, адже експериментально (на моделі вовчача у мишей – MRL/lpr lupus-prone mice) доведено, що розвиток захворювання супроводжувався зростанням вмісту прозапальних цитокінів – ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$  і підвищенням експресії ендотеліальних ICAM-1 та VCAM-1 у нирках, серці, мозку та легенях тварин [20]. Уведення антитіл до ФНП- $\alpha$  мишам із вовчачом гальмувало експресію ICAM-1 та VCAM-1 на ендотеліальних клітинах, культивованих у сироватці *in vitro* та гальмувало експресію цих молекул у легенях, нирках, мозку та серці *in vivo*.

Постає питання, в якій мірі активний запальний процес, що має місце у хворих на АФС, відображається на активності sVCAM-1 та L-селектину? Отримані нами дані засвідчили, що гіперпродукція КМА у хворих на ВАФС тісно асоціювалась з активацією системного запалення, на що вказувало суттєве зростання вмісту ШОЕ, СРБ, ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 у сироватці крові хворих з дуже високими рівнями sVCAM-1 та L-селектину, порівняно з такими в осіб з нормальними (на 40 та 42 %).

Ще одним чинником, який активує експресію молекул клітинної адгезії, є антитіла до фосфоліпідів. Дослідження мікроциркуляції семастер м'яза мишей при прямій мікроскопії показало, що введення людських антифосфоліпідних антитіл від пацієнтів з АФС викликає формування тромбів та адгезію лейкоцитів до ендотеліальних клітин, і є показником активації ендотеліальних клітин *in vivo*. Крім того, *in vitro* при інкубації ендотеліальних клітин пупкової вени людини з антифосфоліпідними антитілами від пацієнтів з АФС значно підвищувалась експресія VCAM-1 [5].

Ми з'ясували, що сироваткові рівні sVCAM-1 та L-селектину у хворих на АФС виявляють досить тісну залежність від антифосфоліпідних антитіл. Так, у пацієнтів із високими рівнями антитіл до кардіоліпіну класу IgG та антитіл до  $\beta_2$ -ГПІ у сироватці крові реєструвались вірогідно вищі рівні sVCAM-1 та L-селектину. Крім того, у хворих на АФС з'являлись слабкі, однак вірогідні кореляційні зв'язки між рівнями sVCAM-1 та L-селектину та вмістом антитіл до фосфоліпідів у сироватці крові.

Отримані нами дані узгоджуються з результатами низки робіт. Так, у дослідженні

Russell A.I. та співав. продемонстровано, що в осіб із СЧВ реєструються суттєво вищі рівні розчинного L-селектину, ніж у здорових осіб [14]. Зв'язок антитіл до фосфоліпідів з експресією КМА був показаний і в осіб з агресивним періодонтитом [4].

Водночас експресія sVCAM-1 та L-селектину суттєво не залежали від віку, статі пацієнтів та тривалості захворювання. Наявність ожиріння або зловживання тютюном у пацієнтів з АФС також не впливало на рівні КМА, у той час, як наявність артеріальної гіпертонії супроводжувалося вірогідним зростанням sVCAM-1 та L-селектину в пацієнтів із ПАФС та ВАФС. Дані літератури стосовно участі традиційних факторів ризику судинних уражень в експресії різного класу клітинних молекул адгезії досить суперечливі. В одних дослідженнях роль традиційних факторів підтверджується [3,16,17], в інших заперечується [18].

Дослідження показали, що порушення ліпідного обміну мають тісне (особливо у хворих на ВАФС) відношення до надлишкової експресії КМА. Зокрема у пацієнтів, з високими рівнями sVCAM-1 та L-селектину та особливо з дуже високими їх значеннями, реєструвались вірогідно вищі рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ та нижчі ХС ЛПВЩ. Наші результати цілком узгоджуються з іншими дослідженнями, в яких показано, що в дітей із гіпертензією, ожирінням, цукровим діабетом підвищений рівень sVCAM-1 тісно корелював із рівнем загального холестерину [16].

Отримані нами дані дозволяють висловити припущення, що підвищення концентрації в сироватці крові sVCAM та L-селектину тісно асоціюється з несприятливими структурно-функціональними змінами в судинах у пацієнтів з АФС. Так, товщина КІМ ЗСА виявляла вірогідний прямий, а величина ЕЗВД ПА – обернений кореляційний зв'язок із вмістом досліджуваних маркерів у сироватці крові. Зокрема, серед пацієнтів із високими рівнями sVCAM-1 та розчинного L-селектину вірогідно більше (у 2,1 та 2,85 раза) осіб зі зниженням дисфункції ендотелію, потовщенням КІМ ЗСА та наявністю АБ на ЗСА, ніж у пацієнтів з відносно низькими рівнями досліджуваних показників.

Накопичені в останні роки клінічні та епідеміологічні дані засвідчили, що рівні sVCAM-1 та L-селектину є циркулюючими маркерами раннього атеросклерозу і можуть відображати його тяжкість, оскільки тісно корелюють із таким УЗД-параметром, як максимальна товщина інтими-медіа каротидних артерій [19]. Показано, що рівень sVCAM-1 у пацієнтів із гіпертонічною хворобою та атеросклеротичним ураженням периферійних судин був значно вищим, ніж у пацієнтів із есенційною гіпертензією без ураження периферійних судин чи у здорових осіб [19]. В іншому дослідженні, яке базувалося на результатах обстеження 1060 хворих на АГ, було показано, що рівні sVCAM-1 є вагомим предиктором формування гіпертрофії ЛШ та порушень діастолічної

функції [17]. У нещодавніх дослідженнях продемонстровано, що в осіб з АФС рівні sVCAM-1 є одними з головних факторів прогнозування серцево-судинної смертності [15]. Існування причинно-наслідкових зв'язків між КМА та розвитком атеросклерозу демонструють і експериментальні дослідження. Зокрема, розвиток експериментального атеросклерозу в мишей із дефіцитом аполіпопротеїну Е та спонтанною гіперліпемією супроводжувався зростанням вмісту sVCAM-1 [6].

### Висновки

1. Збільшення концентрації розчинної молекули адгезії sVCAM-1 та L-селектину виявляється у 52,1 % та 39,6 % осіб із вторинним антифосфоліпідним синдромом, 20,6 % та 23,5 % осіб з первинним антифосфоліпідним синдромом, і лише в 10,8 та 13,5 %, відповідно, практично здорових осіб.

2. Рівні sVCAM-1 та L-селектину в сироватці крові хворих на антифосфоліпідний синдром асоціюються з підвищеним вмістом маркерів запального процесу (СРП, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1), порушеннями ліпідного обміну та наявністю артеріальної гіпертензії, помірно – з антитілами до фосфоліпідів і практично не залежать від віку, статі, тривалості захворювання, куріння, ожиріння та гіподинамії.

3. Рівні sVCAM-1 та розчинного L-селектину є циркулюючими маркерами раннього атеросклерозу, оскільки тісно асоціюються із субклінічними проявами атеросклеротичного ураження судин (зниженням ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії, потовщенням комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, наявністю атеросклеротичних бляшок на загальній сонній артерії). Серед пацієнтів із високими рівнями sVCAM-1 та L-селектину від 2,1 до 2,85 рази частіше виявляються особи зі зниженням ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії, потовщенням комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, виразністю атеросклеротичного ураження загальної сонної артерії, ніж серед осіб із відносно низькими рівнями досліджуваних показників.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати нашого дослідження підтверджують можливість причетності міжклітинних молекул адгезії до розвитку атеросклерозу у хворих на антифосфоліпідний синдром, однак патогенетичні механізми розвитку атеросклеротичних ускладнень за участю досліджуваних субстанцій залишаються не встановленими, що потребує подальших досліджень.

### Література

1. Растворимые молекулы адгезии при антифосфолипидном синдроме, связанном с системной красной волчанкой, и первичном антифосфолипидном синдроме / Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Т.М. Решетняк [та ін.] // *Терапевт. арх.* – 2002. – № 5. – С. 23-27.
2. A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases / P. Soltész, H. Dér, G. Kerekes [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2009. – 28 (6). – P. 655-662.
3. Angiotensin II induces CD62L shedding in human neutrophils / A. Vega, R. El Bekay, P. Chacón [et al.] //

- Atherosclerosis. – 2010. – Apr. – Vol. 209 (2). – P. 344-51.
4. Anticardiolipin and increased serum adhesion molecule levels in patients with aggressive periodontitis / H.A. Schenkein, A.M. Best, C.N. Brooks [et al.] // *J. Periodontol.* – 2007. – Mar. – Vol. 78 (3). – P. 459-66.
5. Antiphospholipid antibodies from antiphospholipid syndrome patients activate endothelial cells in vitro and in vivo / S.S. Pierangeli, M. Colden-Stanfield, X. Liu [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Apr 20. – Vol. 99 (15). – P. 1997-2002
6. Circulating adhesion molecules in apoE-deficient mouse strains with different atherosclerosis susceptibility / J. Tian, H. Pei, J.C. James [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2005. – Vol. 329. – P. 1102-1107.
7. Increased soluble vascular cell adhesion molecule 1 concentrations in patients with primary or systemic lupus erythematosus-related antiphospholipid syndrome: correlations with the severity of thrombosis / G. Kaplanski, P. Cacoub, C. Farnarier [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43, № 1. – P. 55-64.
8. Inflammatory response and the endothelium / P.L. Meroni, M.O. Borghi, E. Raschi [et al.] // *Thromb Res.* – 2004. – Vol. 114 (5-6). – P. 329-334.
9. International consensus statement on an updated of the classification criteria for the definite antiphospholipid syndrome / S. Myakis, M.D. Lockshin, A. Atsumi [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2006. – Vol. 4. – P. 295-306.
10. Impaired endothelial function and increased carotid intima-media thickness in association with elevated von Willebrand antigen level in primary antiphospholipid syndrome / H. Der, G. Kerekes, K. Veres [et al.] // *Lupus.* – 2007. – Vol. 16 (7). – P. 497-503.
11. Hochberg M.C. Updating the American College of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus / M.C. Hochberg // *Arthr. Rheum.* – 1997. – Vol. 40. – P. 1725.
12. Hunt B.J. The endothelium in atherogenesis / B.J. Hunt // *Lupus.* – 2000. – Vol. 9 (3). – P. 189-193.
13. Metabolic syndrome, endothelial injury, and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus / C.C. Mok, W.L. Poon [et al.] // *Scand. J. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 39 (1). – P. 42-49.
14. No association between E- and L-selectin genes and SLE: soluble L-selectin levels do correlate with genotype and a subset in SLE / A.I. Russell, D.S. Graham [et al.] // *Genes Immun.* – 2005. – Vol. 6 (5). – P. 422-429.
15. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study / J.T. Gustafsson, J.F. Simard, I. Gunnarsson [et al.] // *Arthritis. Res. Ther.* – 2012. – Vol. 14 (2). – P. R46.
16. Selectins in the pathogenesis and diagnosis of early atherosclerotic changes in children and adolescents with risk factors (obesity, hypertension and diabetes / B. Głowińska, M. Urban, J. Peczyńska // *Przegl Lek.* – 2004. – Vol. 61 (9). – P. 935-939.
17. S. Masiha Inflammatory markers are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and women / S. Masiha, J. Sundström, L. Lind [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2013. – Jan 27 (1). – P. 13-17.
18. Soluble adhesion molecules in acute ischemic stroke / A.M. Simundie, V. Basic [et al.] // *J. Clin. Invest. Med.* – 2004. – Vol. 27 (2) – P. 86-92.
19. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 as a biomarker correlate of atherosclerosis / R. De Caterina, G.Basta, G.Lazzerini [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol. 7. – P. 2646-2654.
20. Vascular endothelial cell expression of ICAM-1 and VCAM-1 at the onset of eliciting contact hypersensitivity in mice: evidence for a dominant role of TNF-alpha / J.F. McHale, O.A. Harari // *J. Immunol.* – 1999. – Feb 1. – Vol. 162 (3). – P. 1648-1655.



## УРОВЕНЬ РАСТВОРИМОЙ МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ СОСУДИСТЫХ КЛЕТОК-1 И L-СЕЛЕКТИНА У БОЛЬНЫХ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ: СВЯЗЬ С АКТИВНОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ДИСФУНКЦИЕЙ ЭНДОТЕЛИЯ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

*Ю.С. Сегеда, С.В. Шевчук*

**Резюме.** В ходе проведенного исследования было продемонстрировано значительное повышение показателей растворимой молекулы адгезии сосудистых клеток-1 (sVCAM-1) и L-селектина в крови больных с антифосфолипидным синдромом по сравнению со здоровыми лицами. Уровни исследуемых субстанций ассоциировались с маркерами активности воспалительного процесса (СОЭ, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, СРП), нарушением липидного обмена, наличием антифосфолипидных антител и сопутствующей артериальной гипертензией, однако практически не зависели от возраста, пола, длительности заболевания, курения, ожирения и гиподинамии. Также установлено тесные корреляционные связи между повышением концентрации sVCAM-1 и L-селектина и структурно-функциональными изменениями эндотелия сосудов, что позволяет считать их циркулирующими маркерами раннего развития атеросклероза у больных с антифосфолипидным синдромом.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, молекула адгезии сосудистых клеток-1, L-селектин, антифосфолипидные антитела, активность заболевания, дислипидемия, структурно-функциональные изменения эндотелия сосудов.

## THE LEVEL OF THE SOLUBLE MOLECULE OF ADHESION OF VASCULAR CELLS-1 AND L-SELECTIN IN PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: A RELATIONSHIP WITH THE DISEASE ACTIVITY, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND ATHEROSCLEROSIS

*Yu.S. Sehed, S.V. Shevchuk*

**Abstract.** A significant increase of the indices of the molecule of adhesion of vascular cells-1 (sVCAM-1) and L-selectin was demonstrated in the course of the research in the blood of patients with antiphospholipid syndrome as compared with healthy persons. The levels of the substances under study were associated with the markers of the activity of an inflammatory process (ESR, TNF- $\alpha$ , IL-1, CRP), disturbances of the lipid metabolism, the presence of antiphospholipid antibodies and concomitant arterial hypertension, however, they practically did not depend on the age, gender, the duration of the disease, tobacco smoking, obesity and hypodynamia. Close correlations have also been established between an elevated concentration of sVCAM-1 and L-selectin and structural functional changes of the vascular endothelium, enabling to regard them to be circulating markers of an early development of atherosclerosis in patients with antiphospholipid syndrome.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM), L-selectin, antiphospholipid antibodies, disease activity, dyslipidemia, structural and functional changes in vascular endothelium.

Scientific-Research Institute of Rehabilitation of Invalids of VNMU named after M.I. Pyrohov (Vinnytsia)

Рецензент – проф. Т.В. Ілашук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 2 (66). – P. 114-122

Надійшла до редакції 20.03.2013 року

© Ю.С. Сегеда, С.В. Шевчук, 2013

УДК 616.61-002.3-08:618.2

*А.В. Семеняк, О.А. Андрієць, Л.П. Богуславська\**

## ДОСВІД ЛІКУВАННЯ ПІЄЛОНЕФРИТІВ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці,  
\*Міський клінічний пологовий будинок № 1, м. Чернівці

**Резюме.** Проведено обстеження та лікування 25 вагітних із пієлонефритом, що виник у різні терміни вагітності, використовуючи «ступеневу» антибактеріальну терапію з переходом на супресивну терапію до кінця вагітності. Групу порівняння становили 20 вагітних із пієлонефритом, яким не призначалося супресивної терапії. Встановлено відсутність рецидивів у 95 % вагітних основної групи незалежно від препарату, що

застосовувався для супресивної терапії. У жінок групи порівняння, яким не призначалося супресивної терапії до кінця вагітності, відсутність рецидиву була в 11 % вагітних, що достовірно відрізнялося.

**Ключові слова:** пієлонефрит, гестаційний пієлонефрит, «ступенева» антибактеріальна терапія, супресивна терапія.

**Вступ.** Інфекції сечовидільної системи, зокрема пієлонефрит, під час вагітності становлять серйозну проблему акушерства та нефрології, оскільки характеризуються високою частотою

(згідно з різними даними літератури від 0,3 до 10 % випадків), особливостями підходів до діагностики та лікування, значним ризиком акушерських та неонатальних ускладнень. Виникненню

© А.В. Семеняк, О.А. Андрієць, Л.П. Богуславська, 2013