

РАСТВОРИМЫЕ МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ (ICAM-1, ICAM-2 И L-СЕЛЕКТИН) ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

В. В. Павленко, Л. З. Амирханова, Г. А. Катаганова, Е. А. Цурова, П. В. Корой
Ставропольская государственная медицинская академия

Язвенный колит (ЯК) представляет собой актуальную проблему современной гастроэнтерологии из-за высокого роста заболеваемости и все еще неудовлетворительных результатов лечения [2]. Известно, что в основе ЯК лежит нарушение баланса между синтезом провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО- α и др.) и противовоспалительных (ИЛ-10, ИЛ-4 и др.) [3]. Многочисленные исследования подтверждают многообразие биологических реакций, связанных с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов при ЯК: активация клеток воспалительного инфильтрата стенки кишки, образование свободных кислородных радикалов, повышение сосудистой проницаемости и усиление миграции лейкоцитов из сосудистого русла в очаг воспаления [4].

В последние годы особое значение в иммунопатогенезе ЯК придается цитокининдуцированной гиперэкспрессии клеточных молекул адгезии (КМА) [6, 7]. В настоящее время охарактеризовано более 30 КМА, которые составляют 3 основных семейства: суперсемейство иммуноглобулинов (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3), интегрины (β 1, β 2, β 3) и Селектины (L-, P-, E-Селектин). КМА, экспрессия которых индуцируется провоспалительными цитокинами, обеспечивают костимуляторный сигнал для активации лейкоцитов и пролиферации лимфоцитов, регулируют миграцию лейкоцитов из кровяного русла и их накопление в зоне тканевого воспаления [1]. Установлено, что сосудистый эндотелий является важной структурой в коммуникации между кровотоком и сосудистой стенкой, а КМА могут выступать предикторами тяжести и исхода ряда патологических состояний. В настоящее время получены данные об увеличении в сыворотке крови уровня некоторых КМА при широком круге инфекционных, иммуновоспалительных и аллергических заболеваний, в том числе и при ЯК [5, 10].

Полагают, что определение, по крайней мере, некоторых растворимых изоформ КМА (рКМА) может

иметь существенное клиническое значение для характеристики цитокининдуцированной активации лейкоцитов и/или эндотелиальных клеток при ЯК [8, 9].

Цель исследования: оценить клинико-диагностическое значение растворимых изоформ клеточных молекул адгезии (ICAM-1, ICAM-2 и L-Селектин) при язвенном колите.

Материал и методы. Наблюдали 84 больных ЯК (34 мужчины, 50 женщин) в возрасте от 17 до 64 лет. На основании проведенного клинико-лабораторного, эндоскопического, рентгенологического и морфологического обследования у 12 из них был установлен диагноз острого колита (первая атака), у 29 – хроническое непрерывное и у 43 – хроническое рецидивирующее течение ЯК. У 20 больных диагностирована легкая форма, у 27 – среднетяжелая и у 37 – тяжелая форма язвенного колита. Оценку клинической активности определяли с помощью индекса DAI (Disease activity index). У 18 больных определена 1-я степень активности, у 44 – 2-я, у 22 пациентов – 3-я степень активности. Соответственно тяжести ЯК все пациенты получали базисную терапию (препараты 5-АСК, глюкокортикоиды, иммуносупрессоры). Содержание ICAM-1, ICAM-2, L-Селектин в сыворотке крови в динамике лечения ЯК определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем («Bender MedSystem» Австрия), согласно инструкции фирмы-производителя. За норму принимали результаты исследования сывороток 20 доноров (контрольная группа): sL-Селектин – 1116,5 \pm 11,02 нг/мл; ICAM-1 – 213,55 \pm 10,72 нг/мл; ICAM-2 – 195,8 \pm 2,63 Е/мл. Статистическую обработку результатов проводили методами параметрического и непараметрического анализа (t-критерий Стьюдента, коэффициент ранговой корреляции Спирмана (r_s), точный критерий Фишера). Статистически достоверными считали различия при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Установлено, что в период выраженной активности ЯК уровень изучаемых растворимых молекул адгезии в сыворотке крови был повышен независимо от локализации поражения толстой кишки, характера течения заболевания и составил: L-Селектин – 1788,54 \pm 25,66 нг/мл, ICAM-1 – 426,9 \pm 12,7 нг/мл, ICAM-2 – 351,7 \pm 8,7 Е/мл, ($P_{1,2,3} < 0,05$ с контролем). Установлено, что показатели изучаемых рКМА находились в прямой связи с тяжестью воспалительно-деструктивных изменений в слизистой оболочке толстой кишки и клиническими проявлениями ЯК (табл. 1). Тяжелое течение ЯК характеризовалось максимальными концентрациями рКМА в период обострения.

С целью уточнения зависимости воспалительного процесса в толстой кишке от уровня изучаемых растворимых молекул адгезии был проведен корреляционный анализ между значениями рКМА и отдельными клиническими симптомами ЯК с использованием количественной шкалы Williams C. N. для определения активности воспалительных заболеваний кишечника (DAI) и непараметрического метода ранговой корре-

Павленко Владимир Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ПВБ Ставропольской государственной медицинской академии, тел. 89034451748, e-mail: PavlenkoVV@yandex.ru.

Амирханова Лейла Заурбековна, соискатель кафедры ПВБ Ставропольской государственной медицинской академии, врач-кардиолог 3 городской больницы г. Ставрополя, тел. 89287971444.

Катаганова Гульнара Арсланбековна, ассистент кафедры ПВБ Ставропольской государственной медицинской академии, тел. 28283194531, e-mail: gulj081181@yandex.ru.

Цурова Елизавета Ахметовна, аспирант кафедры ПВБ Ставропольской государственной медицинской академии, тел. 89187492274.

Корой Павел Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Ставропольской государственной медицинской академии, тел. 9282938068, e-mail: paule75@yandex.ru.

ляции Спирмена (табл. 2). Оценка каждого симптома рассчитывалась в баллах: учитывалась частота стула за сутки (0–3 балла), выраженность ректальных кровотечений (0–3 балла), состояние слизистой оболочки кишечника (0–4 балла).

Таблица 1

Содержание sL-Селектина, ICAM-1 и ICAM-2 в сыворотке крови больных ЯК с учётом тяжести заболевания (X±m_x)

Степень тяжести ЯК	sL-Селектин (нг/мл)	ICAM-1 (нг/мл)	ICAM-2 (Е/мл)
Легкая (1) (n = 20)	1375,5±18,75*	310,20±11,43*	247,6±11,5*
Средняя (2) (n = 27)	1729,25±13,78*	420,02±17,64*	335,02±16,33*
Тяжелая (3) (n = 37)	2061,66±24,50*	692,58±16,33*	516,97±12,91*
P ₁₋₂	P ₁ < 0,01	P ₁ < 0,01	P ₁ < 0,01
P ₁₋₃	P ₂ < 0,01	P ₂ < 0,01	P ₂ < 0,01
P ₂₋₃	P ₃ < 0,02	P ₃ < 0,02	P ₃ < 0,02

* – P < 0,05 в сравнении с контрольной группой;
 P₁ – различие показателей 1-й и 2-й групп;
 P₂ – различие показателей 1-й и 3-й групп;
 P₃ – различие показателей 2-й и 3-й групп.

движение лейкоцитов в ткань. Кроме того, показано, что L-Селектин, ICAM-1, ICAM-2, функционируя совместно, обеспечивают оптимальное лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие и в синергизме опосредуют миграцию лейкоцитов в зону воспаления. Этот процесс приводит к разрушению микросреды и в конечном счете к развитию характерных гистологических признаков, наблюдаемых в кишечнике при тяжёлом ЯК: крипт-абсцессов, нейтрофильной инфильтрации слизистой, образованию язв [12].

Таблица 2
Взаимосвязь между уровнем sL-Селектина, ICAM-1 и ICAM-2 в плазме крови и показателями индекса активности (DAI)

Показатель активности, баллы	Коэффициент ранговой корреляции (rs)		
	sL-Селектин	ICAM-1	ICAM-2
Частота стула (за сутки)	0,478*	0,392*	0,205
Выраженность ректальных кровотечений	0,203	0,345*	0,284*
Степень повреждения слизистой оболочки кишки	0,771**	0,329*	0,366*

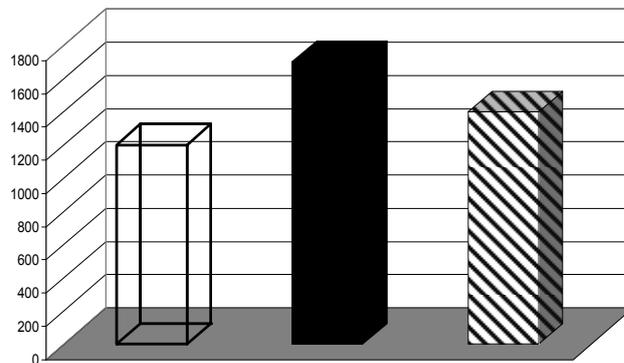
*P < 0,05; **P < 0,005.

Выявлена прямая, в основном достоверная зависимость между показателями DAI и содержанием sL-Селектина, ICAM-1 и ICAM-2 в сыворотке крови, что отражает причастность молекул клеточной адгезии к формированию клинических симптомов при ЯК.

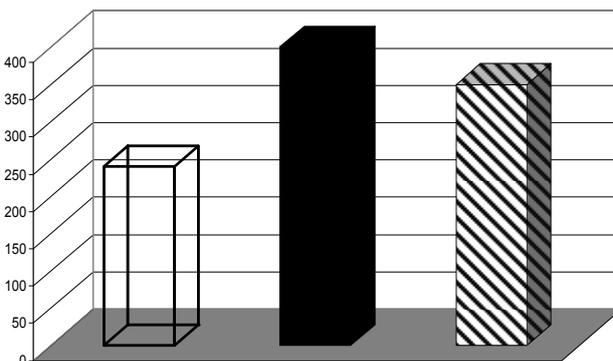
В период формирования клинической ремиссии ЯК (в среднем через 4 недели базисной терапии) содержание sL-Селектина, ICAM-1 и ICAM-2 в плазме крови снизилось, но контрольного уровня не достигло (рис.).

Развитие иммунопатологического процесса при ЯК сопровождалось увеличением концентрации sL-Селектина, ICAM-1 и ICAM-2 в сыворотке крови. При анализе полученных данных выявлено наличие положительной связи между уровнем изучаемых молекул клеточной адгезии, с одной стороны, и тяжестью течения, показателями индекса DAI – с другой.

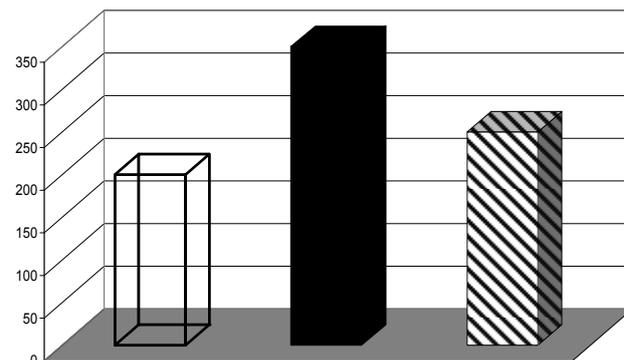
Подобные закономерности в содержании молекул клеточной адгезии у больных с активными формами ЯК, видимо, не случайные. Показано, что молекулы адгезии играют значительную роль в развитии воспаления при ЯК, в частности, они обеспечивают миграцию лейкоцитов из сосудистого русла в очаг воспаления и таким образом потенцируют воспалительную инфильтрацию слизистой оболочки толстого кишечника [9]. В единичных исследованиях показано участие L-Селектина в привлечении лейкоцитов к сосудистой стенке на начальных этапах адгезии, что приводит к сложному взаимодействию других молекул адгезии, в частности ICAM-1, ICAM-2, которые запускают механизм активации лейкоцитарной адгезии и про-



sL-Селектин



ICAM-1



ICAM-2

* P < 0,005 в сравнении с контрольной группой;
 ** P < 0,005 в сравнении с обострением

□ – контроль ■ – обострение ▨ – ремиссия

Рис. Динамика содержания sL-Селектина, ICAM-1, ICAM-2 в сыворотке крови больных ЯК в процессе лечения

Полученные данные совпадают с результатами одного из самых крупных зарубежных исследований (218 пациентов с ЯК и 115 здоровых добровольцев), где сывороточные уровни циркулирующих молекул адгезии были достоверно повышены у пациентов с ЯК и коррелировали с его активностью [11]. В то же время

сохранение относительно высокого уровня растворимых клеточных молекул адгезии в плазме больных ЯК в период формирования клинической ремиссии свидетельствует о продолжающейся активации иммунокомпетентных клеток (лейкоциты, клетки эндотелия) в этой стадии болезни, способствуя персистенции иммуновоспалительного процесса.

Полученные данные дают основание полагать, что изучение содержания растворимых изоформ L-Селектина, ICAM-1 и ICAM-2 при ЯК может иметь существенное значение для оценки активности иммунопатологического процесса, прогнозирования эффективности проводимой терапии и исходов заболевания.

Выводы

1. В период обострения ЯК уровень sL-Селектина, ICAM-1 и ICAM-2 в сыворотке крови повышен независимо от локализации поражения толстой кишки.
2. Показатели sL-Селектина, ICAM-1 и ICAM-2 находятся в прямой связи с тяжестью воспалительно-деструктивных изменений в слизистой оболочке толстой кишки и клиническими проявлениями ЯК.
3. Формирование клинической ремиссии ЯК сопровождается снижением уровня sL-Селектина, ICAM-1 и ICAM-2 в сыворотке крови.
4. Содержание sL-Селектина, ICAM-1 и ICAM-2 в сыворотке крови можно рассматривать как новые серологические маркеры активации клеточного иммунитета при ЯК.

Литература

1. Авдеева, М. Г. Патогенетические механизмы инициации синдрома системного воспаления / М. Г. Авдеева, М. Г. Шубич // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 6. – С. 3–10.
2. Белоусова, Е. А. Реальные и потенциальные возможности лечения рефрактерных форм воспалительных заболеваний кишечника / Е. А. Белоусова // Рус. мед. журнал. – 2005. – № 2. – С. 88–95.
3. Павленко, В. В. Продукция интерлейкина-1 β минонуклеарами периферической крови больных язвенным колитом / В. В. Павленко, А. В. Ягода // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2001. – № 5. – С. 37–40.
4. Румянцев, В. Г. Новое в диагностике и лечении воспалительных заболеваний кишечника – один из примеров прогресса медицины XXI столетия / В. Г. Румянцев // Тер. архив. – 2006. – № 2. – С. 76–81.
5. Ярилина, А. А. Роль молекул адгезии в патогенезе ревматоидного артрита / А. А. Ярилина // Научно-практическая ревматология. – 2000. – № 1. – С. 61–69.
6. Bruce, E. Inflammatory bowel disease: past, present, and future / E. Bruce // J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42. – P. 16–25.
7. Jones, S. C. Adhesion molecules in inflammatory bowel disease / S. C. Jones, R. E. Banks // Gut. – 1997. – Vol. 36 – P. 724–730.
8. Nielsen, O. N. Circulating soluble intercellular adhesion molecule (s ICAM-1) in active Inflammatory Bowel Disease / O. N. Nielsen, E. Langholz, H. Hendel, G. Brynskov // Dig. Dis. Sci. – 2002. – Vol. 39. – P. 1918–1923.
9. Noble, A. Novel therapeutic in inflammatory bowel disease world / A. Noble, R. Baldassano, P. Mamula // Digest. and Liver Disease. – 2011. – Vol. 40. – P. 22–31.
10. Norman, M. U. Mechanisms of lymphocyte migration in autoimmune disease / M. U. Norman, M. J. Hickey // J. Tissue Antigens. – 2005. – Vol. 66. – P. 163–172.
11. Seidelin, G. B. Circulating L-selectin levels and epithelial CD 34 Expression in Inflammatory Bowel Disease / G. B. Seidelin, B. Vainer, T. Horn, O. N. Neilsen // J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 10. – P. 1854–1859.
12. Vainer, B. Changed colonic profile of P-selectin, platelet-endothelial cell adhesion molecule (ICAM-1, ICAM-2 and ICAM-3 in Inflammatory Bowel Disease / B. Vainer, O. N. Neilsen // Clin. Exp. Immunol. – 2009. – Vol. 121. – P. 242–247.

РАСТВОРИМЫЕ МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ (ICAM-1, ICAM-2 И L-СЕЛЕКТИН) ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

В. В. ПАВЛЕНКО, Л. З. АМИРХАНОВА, Г. А. КАТАГАНОВА, Е. А. ЦУРОВА, П. В. КОРОЙ

Проведена оценка клинико-диагностического значения растворимых изоформ клеточных молекул адгезии (ICAM-1, ICAM-2 и L-Селектин) при язвенном колите. Уровень ICAM-1, ICAM-2 и L-Селектина определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем («Bender MedSystem» Австрия) у 84 больных ЯК в динамике базисной терапии.

В период выраженных клинических проявлений ЯК средний уровень ICAM-1, ICAM-2 и L-Селектина в сыворотке повышен. Установлена взаимосвязь между содержанием изучаемых молекул и клиническими проявлениями язвенного колита. С началом клинической ремиссии ЯК содержание ICAM-1, ICAM-2 и L-Селектина снизилось.

Определение концентрации ICAM-1, ICAM-2 и L-Селектина в сыворотке крови может иметь существенное значение для оценки активности иммунопатологического процесса при ЯК.

Ключевые слова: язвенный колит, оценка активности, молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1, ICAM-2 и L-Селектин)

SOLUBLE ADHESION MOLECULES (ICAM-1, ICAM-2 AND L-SELECTIN) AT ULCERATIVE COLITIS

PAVLENKO V. V., AMIRKHANOVA L. Z., KATAGANOVA G. A., TSUROVA E. A., KOROV P. V.

The evaluation of clinical and diagnostic significance of soluble isoforms of cell adhesion molecules (ICAM-1, ICAM-2 and L-Selectin) at ulcerative colitis was done. The level of ICAM-1, ICAM-2 and L-Selectin were determined by ELISA using commercial test kits («Bender MedSystem» Austria) in 84 patients with UC in the dynamics of basic therapy.

During the period of marked clinical manifestations of UC the average of ICAM-1, ICAM-2 and L-Selectin in the serum increased. The relationship between the content of the studied molecules and clinical manifestations of ulcerative colitis is determined. With the onset of clinical remission of UC the content of ICAM-1, ICAM-2 and L-Selectin decreased.

Determination of concentration of ICAM-1, ICAM-2 and L-Selectin in serum may be essential to evaluate the activity of immunopathological process at UC.

Key words: ulcerative colitis, the evaluation activity, intercellular adhesion molecule (ICAM-1, ICAM-2 and L-Selectin)