

Е.Б. Комарова
Б.А. Ребров

ГУ «Луганский
государственный
медицинский университет»

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ ICAM-1 В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Ключевые слова:

ревматоидный артрит,
адгезивная межклеточная
молекула (ICAM-1),
длительность заболевания,
активность заболевания,
антитела к циклическому
цитруллиновому пептиду.

Резюме. Цель исследования — определить изменение концентрации адгезивной межклеточной молекулы (ICAM-1) в сыворотке крови у 78 пациентов с ревматоидным артритом в зависимости от пола, возраста, длительности заболевания, активности болезни и наличия антител к циклическому цитруллиновому пептиду. Установлено: изменение уровня ICAM-1 в крови у пациентов с ревматоидным артритом не зависит от пола и возраста; концентрация ICAM-1 более высокая у лиц с небольшой длительностью заболевания, с высокой степенью активности и у пациентов с наличием антител к циклическому цитруллиновому пептиду.

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое воспалительно-деструктивное заболевание суставов, характеризующееся формированием опухолеподобной гиперплазии синовиальной оболочки (паннус), которой свойственен инвазивный рост с разрушением суставного хряща и подлежащей кости (Nassonov E.L. et al., 2000).

Одним из звеньев многоуровневого патогенеза хронического ревматоидного синовита является новообразование сосудов (неоангиогенез) и миграция лейкоцитов (Szekanecz Z., Koch A.E., 2001). Воспалительные миграции клеток увеличиваются за счет стимуляции неоваскуляризации синовиальной ткани адгезивными молекулами (Palaeologus A.M., 1996; Brenchley P.E.C., 2001). Семейство молекул адгезии включает селектины, интегрины, молекулы межклеточной адгезии (ICAM)-1, -2, молекулу адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1) и др. ICAM-1 или CD54 представляет собой одноцепочечный гликопротеин молекулярной массой 55 kDa (Smith J.B., Haynes M.K., 2002). Выявлено, что ICAM-1 экспрессируется на различных типах эндотелиальных клеток, эпителиальных клетках, фибробластах, тканевых макрофагах, митогенстимулированных Т-лимфоцитах, дендритных клетках (Iwamoto T. et al., 2008). При этом выработка ICAM-1 фибробластами и эндотелиальными клетками индуцируется целым рядом медиаторов воспаления, и в частности интерлейкином-1, фактором некроза опухоли- α и интерфероном- γ (Krunosky T.M. et al., 2000). Изменения концентрации ICAM-1 имеют большое значение в регуляции адгезии и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов-макрофагов в синовиальную оболочку суставов при РА (Tokuhira M. et al., 2000; Klimiuk P.A. et al., 2002).

В ряде исследований показано повышение концентрации ICAM-1 в сыворотке крови и синовиальной жидкости у пациентов с РА (Littler A.J. et al., 1997; Veale D.J. et al., 1998; Nassonov E.L. et al., 2000), установлена связь между уровнями в сыворотке крови ICAM-1 и скорости оседания эритро-

цитов (Cush J.J. et al., 1993; Kuryliszyn-Moskal et al., 1996), С-реактивного белка (Janssen B.A. et al., 1994), ревматоидного фактора (Aoki S. et al., 1993).

Учитывая важную роль ICAM-1 в инициации и прогрессировании РА, а также противоречивые данные литературы, изучение изменений уровня ICAM-1 у больных РА является актуальным и представляет научный и практический интерес.

Цель нашего исследования — определить изменение концентрации ICAM-1 в сыворотке крови у пациентов с РА в зависимости от пола, возраста, длительности заболевания, активности болезни и наличия антител к циклическому цитруллиновому пептиду.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего обследовано 78 больных с верифицированным диагнозом РА (APA, 1997); без признаков висцеральных проявлений и других заболеваний внутренних органов. Пациентам проведено комплексное клинично-функциональное, инструментальное, лабораторное, иммунологическое и биохимическое обследование. Определение уровня ICAM-1 в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом (ELISA) с помощью исследовательского набора фирмы Diaclone (Франция).

Среди обследованных пациентов с РА было 11 (14,1%) мужчин и 67 (85,9%) женщин в возрасте 20–70 лет. Средний возраст составил $48,28 \pm 9,95$ года. Длительность заболевания варьировала от 0,5 до 21 года.

Степень активности РА определялась по DAS28. По степени активности заболевания пациенты распределялись следующим образом: с низкой степенью активности DAS28 $\leq 3,2$ выявлено 24,4% больных, с умеренной степенью $3,2 > \text{DAS28} \leq 5,1$ — 35,9%, с высокой степенью $\text{DAS28} > 5,1$ — 39,7%.

Наличие антител к циклическому цитруллиновому пептиду определено у 60,3% пациентов, отрицательный результат данного теста был у 39,7% пациентов.

Статистическая обработка полученных данных выполнена на персональном компьютере с использованием пакетов лицензионных программ «Microsoft Excel» і «Statistica» версії 6.0 StatSoft., Inc. Статистически значимыми различия считались при уровне $p < 0,05$ (Климовицкий В.Г. и соавт., 2004).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень ICAM-1 в крови у женщин с РА составил $847,7 \pm 34,7$ нг/мл, у мужчин — $822,5 \pm 47,28$ нг/мл и статистически не различался ($S=0,39$; $p=0,34$).

Изменение уровня ICAM-1 в крови пациентов с РА в зависимости от возраста представлено в таблице. Уровень ICAM-1 достоверно не отличался у больных различных возрастных групп: при сравнении групп 20–40 лет и 41–55 лет ($S=0,48$; $p=0,63$), при сравнении 41–55 лет и старше 55 лет ($S=0,13$; $p=0,89$), при сравнении 20–40 лет и старше 55 лет ($S=0,62$; $p=0,54$).

При изучении изменений уровня ICAM-1 в крови пациентов в зависимости от длительности РА установлено, что его содержание достоверно не отличалось у больных с длительностью заболевания 0–2 года и 2–10 лет ($S=0,47$; $p=0,64$), однако достоверное снижение уровня ICAM-1 было в группе с длительностью заболевания более 10 лет при сравнении с группами 0–2 года и 2–10 лет ($S=2,33$; $p=0,01$; $S=2,42$; $p=0,009$) соответственно (см. таблицу).

Анализ изменений исследуемого показателя в зависимости от степени активности РА выявил, что уровень ICAM-1 в плазме крови достоверно значительно выше у больных с высокой степенью активности по сравнению с пациентами с умеренной и низкой степенью активности ($S=2,12$; $p=0,01$; $S=4,12$; $p=0,0002$ соответственно), также при сравнении групп низкой и умеренной степени активности уровень ICAM-1 был достоверно выше у больных с умеренной степенью активности ($S=2,07$; $p=0,02$) (см. таблицу).

с антителами к циклическому цитруллиновому пептиду — $934,02 \pm 26,26$ нг/мл. Концентрация ICAM-1 в плазме крови у больных РА с выявленными антителами к циклическому цитруллиновому пептиду была достоверно выше, чем у пациентов с отсутствием антител ($S=3,57$; $p=0,0006$) (рисунок).

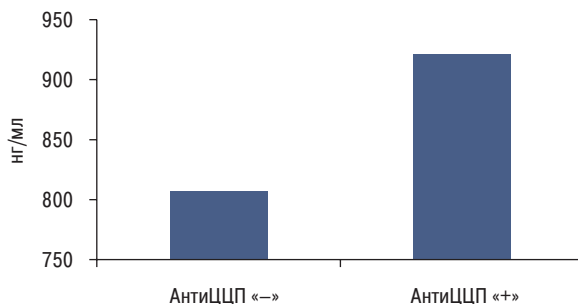


Рисунок. Уровень ICAM-1 в плазме крови в группах больных РА с наличием антител к циклическому цитруллиновому пептиду (антиЦЦП)

Таким образом, в начале заболевания РА повышение уровня ICAM-1 в крови пациентов может свидетельствовать о более активном и агрессивном течении заболевания в дебюте, когда происходит усиление ангиогенеза синовиальной оболочки, формирование паннуса, а наличие эндотелиальной дисфункции и продолжение стимуляции миграции лимфоцитов, моноцитов-макрофагов в синовиальную оболочку способствует хронизации процесса РА (Brenchley P.E.C., 2001; Szekeanez Z., Koch A.E., 2001). Повышение уровня ICAM-1 в крови у пациентов с РА с нарастанием степени активности заболевания подтверждает риск развития тяжелого прогрессирования, вовлечения в процесс висцеральных органов и систем и развития вторичных осложнений у лиц с высокой степенью активности РА (Veale D.J. et al., 1998; Nassonov E.L. et al., 2000). У больных РА с наличием антител к циклическому цитруллиновому пептиду уровень межклеточных адгезивных молекул выше, что, возможно, также является маркером быстрого прогрессирования заболевания, возникновения ранних деструктивных изменений суставов, высокой степени активности и развития осложнений у этих пациентов (Forslid K. et al., 2004; Яременко О.Б., Микитенко Г.М., 2008).

ВЫВОДЫ

Уровень ICAM-1 в крови у пациентов с РА не зависит от пола и возраста.

Концентрация ICAM-1 более высокая у пациентов с небольшой длительностью заболевания РА.

При повышении активности РА отмечается увеличение уровня ICAM-1 и у лиц с высокой степенью активности по DAS28 становится на 25% выше, чем при минимальной активности.

Содержание ICAM-1 в крови более высокое у пациентов с наличием антител к циклическому цитруллиновому пептиду.

Таблица

Уровень ICAM-1 в плазме крови обследованных пациентов с РА (M±m)		
Группа больных		ICAM-1, нг/мл
Возраст, лет	20–40 (n=22)	820,26±45,69
	41–55 (n=27)	852,4±39,95
	55 (n=29)	865,2±36,84
Длительность РА, лет	0–2 (n=20)	902,7±47,33*
	2–10 (n=28)	888,5±29,85*
	>10 лет (n=30)	766,8±40,68
Степень активности DAS28	низкая (n=19)	749,22±34,97
	средняя (n=28)	855,69±30,75*
	высокая (n=31)	943,25±20,7***

*Отличия достоверны с группой >10 лет, $p < 0,05$; **отличия достоверны при сравнении с группой низкой степени активности заболевания, $p < 0,05$; *** $p < 0,001$; *отличия достоверны при сравнении с группой средней степени активности, $p < 0,05$.

Уровень ICAM-1 в плазме крови у больных РА без антител к циклическому цитруллиновому пептиду был $802,14 \pm 27,88$ нг/мл, в группе

ЛИТЕРАТУРА

- Климовицкий В.Г., Колодежный А.В., Вертило Н.А.** (2004) Применение математической статистики в медико-биологических исследованиях. Донецчина, Донецк, 216 с.
- Яременко О.Б., Микитенко Г.М.** (2008) Клінічна та лабораторна характеристика ревматоїдного артриту залежно від наявності антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду. Укр. ревматол. журн., 4(34): 51–55.
- Aoki S., Imai K., Yachi A.** (1993) Soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) antigen in patients with rheumatoid arthritis. *Scand. J. Immunol.*, 38: 485–490.
- Brenchley P.E.C.** (2001) Antagonising angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 60: 71–74.
- Cush J.J., Rothlein R., Lindsley H.B. et al.** (1993) Elevated levels of circulating intercellular adhesion molecule 1 in the serum of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 36: 1098–1102.
- Iwamoto T., Okamoto H., Toyama Y. et al.** (2008) Molecular aspects of rheumatoid arthritis: chemokines in the joints of patients. *FEBS J.*, 275: 4448–4455.
- Forslind K., Almen M., Eberhardt K. et al.** (2004) Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 1090–1095.
- Janssen B.A., Luqmani R.A., Gordon C. et al.** (1994) Value blood levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 with disease activity in systemic lupus erythematosus and vasculitis. *Br. J. Rheumatol.*, 33: 1112–1116.
- Klimiuk P.A., Sierakowski S., Latosiewicz R. et al.** (2002) Soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with distinct variants of rheumatoid synovitis. *Rheum. Dis.*, 61: 804–809.
- Krunkosky T.M., Fischer B.M., Martin L.D. et al.** (2000) Effects of TNF-alpha on expression of ICAM-1 in human airway epithelial cells *in vitro*. Signaling pathways controlling surface and gene expression. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 22: 685–692.
- Kuryliszyn-Moskal A., Bernacka K., Klimiuk P.A.** (1996) Circulating intercellular adhesion molecule 1 in rheumatoid arthritis – relationship to systemic vasculitis and microvascular injury in nailfold capillary microscopy. *Clin. Rheumatol.*, 15: 367.
- Littler A.J., Buckley C.D., Wordsworth P. et al.** (1997) Different profiles of six soluble adhesion molecules (ICAM-1, ICAM-3, VCAM-1, E-selectin, L-selectin and P-selectin) in rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 36: 164–169.
- Nassonov E.L., Samsonov M.Y., Chichasova N.V. et al.** (2000) Soluble adhesion molecules in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 39: 808–810.
- Palaeologus A.M.** (1996) Angiogenesis: a critical process in the pathogenesis of RA – The role of VEGF. *Br. J. Rheumatol.*, 35: 917–920.
- Smith J.B., Haynes M.K.** (2002) Rheumatoid arthritis: a molecular understanding. *Ann. Intern. Med.*, 136: 908–922.
- Szekanecz Z., Koch A.E.** (2001) Chemokines and angiogenesis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 13: 202–208.
- Tokuhira M., Hosaka S., Volin M.V. et al.** (2000) Soluble vascular cell adhesion molecule 1 mediation of monocyte chemotaxis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 43: 1122–1133.
- Veale D.J., Maple C., Kirk G. et al.** (1998) Soluble cell adhesion molecules – P-selectin and ICAM-1 and disease activity in patients receiving sulphasalazine for active rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 27: 296.

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН РІВНЯ ICAM-1 У КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

О.Б. Комарова, Б.О. Ребров

Резюме. Мета дослідження — визначити зміни концентрації адгезивної міжклітинної молекули (ICAM-1) у сироватці крові у 78 пацієнтів із ревматоїдним артритом залежно від статі, віку, тривалості захворювання, активності хвороби та наявності антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду. Встановлено: зміна рівня ICAM-1 у крові у пацієнтів із ревматоїдним артритом не залежить від статі та віку; концентрація ICAM-1 вища у пацієнтів із незначною тривалістю захворювання, з високим ступенем активності й у пацієнтів з наявністю антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, адгезивна міжклітинна молекула (ICAM-1), тривалість захворювання, активність захворювання, антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду.

CHANGES OF ICAM-1 LEVEL IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

E.B. Komarova, B.A. Rebrov

Summary. Objective — to determine the change of intercellular adhesive molecule (ICAM-1) concentration in blood of 78 patients with rheumatoid arthritis according to gender, age, disease duration, disease activity and the presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides. Established: changes in the ICAM-1 level in the blood of patients with rheumatoid arthritis is independent of gender and age, ICAM-1 concentration was higher in patients with short disease duration, with a higher disease activity and in patients with the presence of antibodies cyclic citrullinated peptide.

Key words: rheumatoid arthritis, intercellular adhesive molecule (ICAM-1), disease duration, disease activity, antibodies against cyclic citrullinated peptides.

Адрес для переписки:

Комарова Елена Борисовна
91045, Луганск, ул. 50 лет Оборона Луганска, 1
Луганский государственный медицинский университет,
кафедра внутренней медицины ФПО
E-mail: fpdo@ukr.net