

УДК 616. 348. 002. 44: 612. 017.1

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ SL-СЕЛЕКТИНА – МОЛЕКУЛЫ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Павленко В.В., Амирханова Л.З., Павленко А.Ф.

*ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Ставрополь, e-mail: Leila-14@mail.ru*

Обследованы 72 пациента с рецидивом язвенного колита (ЯК) в динамике лечения. Содержание в сыворотке крови молекулы межклеточной адгезии sL-селектина определяли методом иммуноферментного анализа, с помощью коммерческих тест-систем («Bender MedSystem», Австрия). Установлено, что в период выраженных клинических проявлений язвенного колита содержание растворимой формы sL-селектина повышено. Наибольшая концентрация sL-селектина установлена при тяжелом ЯК с тотальным поражением толстой кишки. В период формирования клинической ремиссии ЯК содержание sL-селектина снизилось. Выявлена прямая зависимость между показателями клинической активности ЯК (DAI) и уровнем sL-селектина в сыворотке крови. Полученные данные дают основание полагать, что sL-селектин играет важную роль в механизмах хронизации иммуновоспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки при ЯК.

Ключевые слова: язвенный колит, молекулы межклеточной адгезии (sL-селектин).

CLINICAL SIGNIFICANCE SL-SELECTIN – INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE IN ULCERATIVE COLITIS

Pavlenko V.V., Amirkhanova L.Z., Pavlenko A.F.

Stavropol State Medical University, e-mail: Leila-14@mail.ru

The study included 72 patients with relapse of ulcerative colitis (UC) during the treatment. Serum levels of intercellular adhesion molecule sL-selectin expression was determined by ELISA using commercial test systems («Bender MedSystem», Austria). It was established that during the clinical manifestations of ulcerative colitis the soluble form sL-selectin increased. The highest concentration of sL-selectin is set with a total lesion of the colon. During the formation of clinical remission UC content sL-selectin decreased. A direct relationship between clinical activity indicators YAK (DAI) and sL-selectin levels in serum. The data obtained suggest that sL-selectin plays an important role in the mechanisms of chronic immunological process in the colonic mucosa in UC.

Keywords: ulcerative colitis, intercellular adhesion molecule (sL-selectin).

Язвенный колит (ЯК) является хроническим, воспалительным заболеванием толстой кишки с интермиттирующим течением. Постоянный интерес к ЯК обусловлен, прежде всего, неизвестной этиологией, сложностью патогенеза, а также определёнными трудностями в диагностике и лечении [1,2].

В патогенезе ЯК активно обсуждается роль молекул межклеточной адгезии, в частности, L-селектина, который играет ведущую роль в осуществлении быстрых и эффективных иммунных ответов, опосредуя взаимодействия лейкоцитов с сосудистым эндотелием [5,7]. Основные источники L-селектина в организме – нейтрофилы, лимфоциты, клетки эндотелия. Воспалительная реакция в ткани кишки сопровождается активацией иммунной системы, накоплением лейкоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) [3].

Показана способность растворимой формы sL-селектина к активации и привлечению лейкоцитов в очаг воспаления при ЯК [4,6].

Цель исследования: изучить содержание sL-селектина в периферической крови

больных язвенным колитом и оценить его клиническое значение.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 72 больных ЯК (30 мужчин и 42 женщины в возрасте от 20 до 60 лет) с длительностью заболевания от 6 месяцев до 30 лет. На основании проведённого эндоскопического, рентгенологического, морфологического, а также клинико-лабораторного обследования у 32 пациентов была диагностирована лёгкая степень тяжести, у 21 среднетяжёлая, у 19 тяжёлая форма ЯК. У 20 пациентов был диагностирован тотальный колит, у 27 – левосторонний, и у 25 – дистальный колит. Для оценки клинической активности ЯК использовали индекс DAI (Disease activity index). Соответственно тяжести ЯК, все больные получали базисную терапию (препараты 5-АСК, глюкокортикоиды, иммуносупрессоры).

Содержание sL-селектина (растворимой формы) в динамике лечения определяли методом многослойного ELISA-анализа (Bender Med System, Австрия). Результаты выражали в нг/мл сыворотки крови. За норму принимали результаты исследования сывороток 20 доноров (контрольная группа), где значения sL-селектина составили $1116,6 \pm 11,02$ нг/мл. Полученные результаты обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента для малых выборок, коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r), точного критерия Фишера.

Результаты и обсуждение

Установлено, что в период обострения ЯК уровень sL-селектина был повышен и составил $1740,22 \pm 12,06$ нг/мл, ($P < 0,05$ с контролем). Представлял определенный интерес анализ содержания исследуемой молекулы в зависимости от тяжести течения ЯК. Установлено, что показатели sL-селектина в крови находились в прямой связи с тяжестью воспалительно-деструктивного процесса в СОТК (табл.1). Тяжелое течение ЯК характеризовалось предельно высокими значениями sL-селектина.

Таблица 1

Содержание sL-селектина в сыворотке крови больных ЯК с учётом тяжести заболевания ($\bar{X} \pm m_x$)

Степень тяжести ЯК	Содержание sL-селектина, нг/мл
Легкая (n=32)	$1494 \pm 25,19^*$
Средняя (n=21)	$1761 \pm 43,3^*$
Тяжелая (n=19)	$1988 \pm 46,4^*$
P_{1-2}	$P_1 <$
P_{1-3}	$P_2 <$
P_{2-3}	$P_3 <$

* – $P < 0,05$ в сравнении с контрольной группой,
 P_1 – различие показателей 1 и 2 групп,
 P_2 – различие показателей 1 и 3 групп,
 P_3 – различие показателей 2 и 3 групп.

Был проведен анализ содержания sL-селектина в сыворотке крови у больных ЯК в зависимости от распространенности поражения толстой кишки (табл.2).

Таблица 2

Содержание sL-селектина в сыворотке крови больных язвенным колитом с учётом распространенности поражения толстой кишки ($\bar{X} \pm m_x$)

Распространенность ЯК	Содержание sL-селектина, нг/мл
Тотальное (n=20)	$1788,67 \pm 26,34^*$
Левостороннее (n=27)	$1589,86 \pm 65,12^*$
Дистальное (n=25)	$1351,64 \pm 23,15^*$
P_{1-2}	$P_1 <$
P_{1-3}	$P_2 <$
P_{2-3}	$P_3 <$

* – $P < 0,05$ в сравнении с контрольной группой,
 P_1 – различие показателей 1 и 2 групп,
 P_2 – различие показателей 1 и 3 групп,
 P_3 – различие показателей 2 и 3 групп.

Как следует из данных, представленных в таблице 2, статистически более высокое содержание исследуемой молекулы межклеточной адгезии в сыворотке крови установлено в группе больных с тотальным и левосторонним поражением толстой кишки.

С целью уточнения зависимости воспалительного процесса в толстой кишке от уровня изучаемой межклеточной сигнальной молекулы был проведен корреляционный анализ между значениями sL-селектина и отдельными клиническими симптомами ЯК с использованием количественной шкалы Williams C. N. для определения клинической активности ЯК (DAI) (табл. 3). 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 3

Взаимосвязь между уровнем sL-селектина в плазме крови и показателями индекса активности (DAI)

Показатели активности, баллы	Коэффициент ранговой корреляции (rs)
	sL-селектин
Частота стула (за сутки)	0,478*
Выраженность ректального кровотечения	0,203
Степень повреждения слизистой оболочки кишки	0,771**

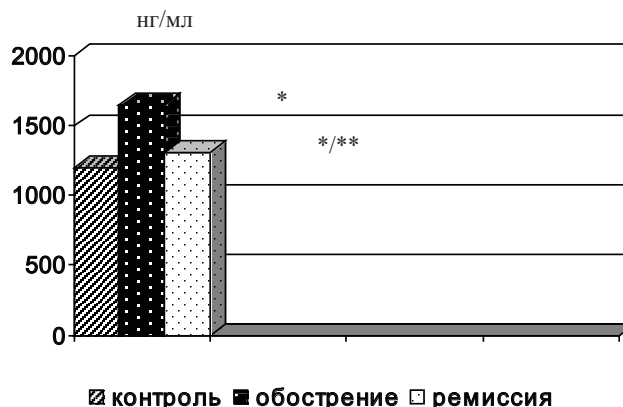
* $P < 0,05$; ** $P < 0,005$.

Выявлена прямая, в основном достоверная, зависимость между показателями DAI и содержанием sL-селектина в сыворотке крови, что отражает причастность данной молекулы к формированию клинических симптомов при ЯК.

В период формирования клинической ремиссии на фоне проводимой терапии (в среднем через 8 недель) уровень sL-селектина в сыворотке крови снизился, однако контрольных значений не достиг (рисунок).

Заключение

Таким образом, развитие иммунопатологического процесса при ЯК сопровождалось увеличением концентрации sL-селектина в сыворотке крови. При анализе полученных данных выявлено наличие положительной связи между уровнем изучаемой молекулы клеточной адгезии, с одной стороны, тяжестью ЯК, протяженностью поражения толстой кишки и показателями индекса клинической активности – DAI – с другой.



* – P< 0,05 – в сравнении с контрольной группой,
 ** – P< 0,05 в сравнении с фазой обострения

Содержания sL-селектина в сыворотке больных язвенным колитом в динамике лечения

Установленные закономерности в содержании sL-селектина в сыворотке крови больных различными клиническими формами и в разные фазы ЯК, видимо, не случайные. В единичных исследованиях показано участие sL-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 продвижение лейкоцитов в ткань. Действуя как межклеточная сигнальная молекула, sL-селектин способна активировать и другие молекулы адгезии – интегрины, пептиды суперсемейства иммуноглобулинов. Этот процесс приводит к разрушению микросреды и, в конечном счёте, к развитию характерных морфологических признаков, наблюдаемых при тяжёлом ЯК: нарушение архитектоники желез, крипт-абсцессы, образование эрозий и язв в СОТК [7,8].

Следовательно, можно полагать, что L-селектин играет важную роль в механизмах хронизации иммуновоспалительного процесса в СОТК при ЯК.

Выводы

1. В период обострения ЯК содержание sL-селектина в сыворотке крови повышено.
2. Наиболее высокие показатели sL-селектина в сыворотке крови установлены при тотальном и левостороннем колите.
3. Выявлена прямая зависимость между показателями клинической активности ЯК (DAI) и уровнем sL-селектина в сыворотке крови.
4. С началом формирования клинической ремиссии сывороточный уровень sL-селектина снижается.

Список литературы

1. Комаров Ф.И. Неспецифический язвенный колит / Ф.И. Комаров, А.М. Осадчук, М.А. Осадчук, И.М. Кветной. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – С. 256.
2. Румянцев В.Г. Язвенный колит: Руководство для врачей / В.Г. Румянцев. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – С. 206.
3. Ley K., Kansas G. Selectins in T-cell recruitment to non-lymphoid tissues and sites of inflammation / K. Ley, G. Kansas // Nat Rev Immunol 4: – 2005. – P.325–335.
4. Lou J., Yago T., Klopocki A., Mehta P., Chen W., Zarnitsyna V., Bovin N., Zhu C., McEver R. Flow-enhanced adhesion regulated by a selectin interdomain hinge / J. Lou, T. Yago, P. Mehta, W. Chen, V. Zarnitsyna, N. Bovin, C. Zhu, R. McEver // J. Cell Biol 174: – 2006. – P.1107–1117.
5. Mattila P.E., Green C.E., Schaff U., Simon S.I., Walcheck B. Cytoskeletal interactions regulate inducible L-selectin clustering / P.E. Mattila, C.E. Green, U. Schaff, B. Walcheck // J. Physiol Cell Physiol 289: – 2006. – P. 323-33.
6. Phan U.T., Waldron T.T., Springer T.A. Remodeling of the lectin-EGF-like domain interface in P- and L-selectin increases adhesiveness and shear resistance under hydrodynamic force / U.T. Phan, T.T. Waldron, T.A. Springer // Nat Immunol 7: – 2006. – P. 883–889.
7. 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. of Gastroenterology. – 2009. – № 10. – P.1854-1859.
8. Tsang Y.M., Neelamegham S.Y., Synergy between L-selectin signaling and chemotactic activation during neutrophil adhesion and transmigration / Y.M Tsang, S.Y. Neelamegham // J. Immunol 159: – 2007. – P.4566–4577.

References

1. Komarov F.I. Ulcerative colitis / F.I. Komarov, A.M. Osadchuk, M.A. Osadchuk I.M. Kvetnoy. // Moscow: ООО “Medical Information Agency”, 2008. – P.256
2. Rummyantsev V.G. Ulcerative Colitis: A Guide for Physicians / V.G. Rummyantsev // Moscow: ООО “Medical Information Agency”, 2009 – S. 206.
3. Ley K., Kansas G. Selectins in T-cell recruitment to non-lymphoid tissues and sites of inflammation. / K. Ley, G. Kansas // Nat Rev Immunol 4: – 2005 R.325-335

4. Lou J, Yago T, Klopocki A, Mehta P, Chen W, Zarnitsyna V, Bovin N, Zhu C, McEver R. Flow-enhanced adhesion regulated by a selectin interdomain hinge / J. Lou, T.Yago, P. Mehta, W. Chen, V. Zarnitsyna, N. Bovin, C. Zhu, R. McEver // *J. Cell Biol* 174: -2006-P.1107–1117

5. Mattila P.E., Green C.E., Schaff U., Simon S.I., Walcheck B. Cytoskeletal interactions regulate inducible L-selectin clustering / P.E. Mattila, C.E. Green, U. Schaff, B. Walcheck // *J. Physiol Cell Physiol* 289: -2006-P. 323-333

6. Phan U.T., Waldron T.T., Springer T.A. Remodeling of the lectin-EGF-like domain interface in P- and L-selectin increases adhesiveness and shear resistance under hydrodynamic Force / U.T. Phan, T.T. Waldron, T.A. Springer // *Nat Immunol* 7: - 2006- P. 883–889

7. Seidelin G.B. Circulating L-selectin levels and endothelial CD 34 Expression in Inflammatory Bowel Disease /G.B. Seidelin, B.Vainer, T.Horn, O.N. Neilsen // *J. of Gastroenterology* 2009 – № 10. – P.-1854-1859.

8. Tsang Y.M., Neelamegham S.Y., Synergy between L-selectin signaling and chemotactic activation during neutrophil

adhesion and transmigration / Y.M Tsang, S. Y. Neelamegham // *J. Immunol* 159: 2007 -P.-4566–4577.

Рецензенты:

Низов А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Рязань;

Гейвандова Н.И., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 10.06.2014.