

**Material and methods.** We observed 25 patients with tumors of the colon and the sigmoid colon (T2N1). The survey was carried out before treatment and after treatment with bisoprolol (10 mg per day), and omacor - 1000 mg once a day. Studying adhesive endothelial dysfunction was performed by determining the concentration of soluble molecules intercellular adhesion molecule-1 (s-ICAM-1) and L-selectin soluble (sCD62L).

**Results.** The investigation has shown that the levels of sVCAM- 1 and L- selectin soluble (sCD62L) soluble adhesion molecules in patients with neoplastic diseases of the large intestine were significantly higher levels of sVCAM- 1 and L- selectin was significantly higher to health indicators. While lipid profile showed significant increase in serum concentrations of total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol and triglycerides. At the same time there was established close correlation between sVCAM- 1 and L- selectin on the one hand and total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides, respectively:  $r = +0,341, +0,348, +0,408$ .

**Conclusions.** The increase of cell adhesion molecules and L- selectin may indicate a high degree of malignancy.

**Key words:** L-selectin, adhesion molecules, neoplastic disease, large intestine combined.

**Відомості про авторів:**

**Кошля Володимир Іванович** - д.мед.н., професор, завідувач кафедри сімейної медицини ЗМАПО.

**Кузмічов Андрій Олександрович**- здобувач, лікар – онколог.

**Кульбачук Олександр Сергійович** - к.мед.н., доцент кафедри сімейної медицини ЗМАПО.

**Івахненко Наталія Тимофіївни** - к.мед.н., доцент кафедри сімейної медицини ЗМАПО.

**Кліцунова Ю.О.** - к.мед.н., асистент кафедри сімейної медицини ЗМАПО.

**Мироненко І.І.** - к.мед.н., доцент кафедри сімейної медицини ЗМАПО.

**УДК 616.2-008.331.1**

**© І.П.КУВІКОВА, С.В.ШЕВЧУК, 2014**

***І.П.Кувікова, С.В.Шевчук***

**РІВЕНЬ РОЗЧИННОГО ТРОМБОМОДУЛІНУ У ХВОРИХ НА АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ: ЗВ'ЯЗОК З ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ, ДИСФУНКЦІЮ ЕНДОТЕЛІУ ТА АТЕРОСКЛЕРОЗОМ НДІ реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова**

**Мета.** Проаналізовано зв'язок між рівнем розчинного тромбомодуліну (sCD141) та перебігом захворювання, рівнями антифосфоліпідних антитіл та ураженням судин у пацієнтів з різними варіантами АФС.

**Результати.** Як показали наші дослідження, вміст sCD141 в групі контролю становив  $3,20 \pm 0,18$  нг/мл і у 81% осіб був оптимальним. У хворих з АФС за середніми величинами рівень тромбомодуліну достовірно перевищував такий в контролі на 51,3%. Виявилось, що серед пацієнтів з АФС лише у 39% осіб вміст тромбомодуліну був нижчим 5 нг/мл, а у 46,3% пацієнтів перевищував 5 нг/мл (порівняно з 5% в контролі). Серед хворих з ВАФС частка осіб з оптимальним рівнем тромбомодуліну була в 1,6 рази меншою, ніж серед хворих з ПАФС, а частка хворих з високим рівнем цього показника (вище 5 нг/мл) – в 1,7 рази більшою. За середніми величинами вміст тромбомодуліну у хворих з ВАФС був достовірно вищим на 26%, ніж у хворих з ПАФС.

**Висновки.** Отримані нами дані свідчать, що надмірна концентрація розчинного тромбомодуліну не лише збільшує тромборезистентність судинної стінки, але також є циркулюючим маркером раннього атеросклерозу, оскільки тісно асоціюється з субклінічними проявами атеросклеротичного ураження судин. Рівень розчинного тромбомодуліну значно підвищується у хворих з активним запальним процесом у пацієнтів з антифосфоліпідними антитілами та наявністю АГ і практично не залежить від віку, статі, тривалості захворювання, потюнопаління, ожиріння, порушень ліпідного обміну та гіподинамії.

**Ключові слова:** антифосфоліпідний синдром, розчинний тромбомодулін, ураження судин.

## ВСТУП

Тромбомодулін – інтегральний трансмембранний глікопротеїн з молекулярною масою 75 кДа, рецептор тромбіну, що експресується на поверхні ендотеліальних клітин і суттєво впливає на процеси коагуляції крові та фібрinolіз (Li et al., 2006). При пошкодженні ендотелію тромбомодулін виділяється в кров у розчинній формі. В багатьох експериментальних дослідженнях показано залежність вмісту цього білка в сироватці крові від ступеня ураження ендотеліальних клітин (Tohda G., 1998).

Встановлено, що рівень розчинного тромбомодуліну (sCD141) достовірно зростає у хворих з атеросклеротичним ураженням судин при гіпертонічній хворобі, ішемічній хворобі серця, цукровому діабеті 2 типу, атеросклерозі церебральних та периферійних судин (Jean-Marc et al., 2004; Andreou A. P. et al., 2011; Amiral J. et al., 1999).

У пацієнтів з антифосфоліпідним синдромом (АФС) частота серцево-судинних уражень (інфаркту міокарда, ішемічного інсульту, тромбоемболії легеневої артерії) є значно вищою ніж в загальній популяції (Cervera R. et al., 2009; Espinosa G. et al., 2010). Хоча механізми раннього атерогенезу у даній категорії хворих остаточно не з'ясовані, провідна роль відводиться формуванню ендотеліальної дисфункції в умовах постійної стимуляції ендотеліальних клітин прозапальними чинниками (цитокінами, антифосфоліпідними аутоантитілами, активованими лімфоїдними клітинами), тощо (Fischer K. et al., 2007; Shevchuk S.V. et al., 2011).

В ряді досліджень показано, що у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) в сироватці крові спостерігається підвищення вмісту розчинного тромбомодуліну, який корелює з активністю процесу за індексом SLEDAI, ШОЕ, рівнем антинуклеарних антитіл, ураженням нирок (Akbarian M. et al., 2009; Voehtse M. et al., 2000). В той же час не висвітленим залишається питання, чи може рівень розчинного тромбомодуліну відображати дисфункцію ендотелію у хворих на АФС і слугувати раннім маркером атеросклерозу. Практично не досліджений зв'язок тромбомодуліну з іншими метаболічними факторами серцево-судинного ризику, а також, як змінюються його рівні в умовах активного запального процесу.

Виходячи з вищезазначеного, метою роботи було вивчити вміст маркера ураження ендотелію – розчинного тромбомодуліну (sCD141) у хворих з різними варіантами АФС та практично здорових осіб і оцінити його зв'язок з перебігом захворювання, рівнями антифосфоліпідних антитіл та ураженням судин.

### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Під нашим спостереженням в основній групі знаходилось 77 хворих, серед яких 34 (44,2%) із первинним антифосфоліпідним синдромом (ПАФС) та 43 (55,8%) – із вторинним антифосфоліпідним синдромом (ВАФС). Групи хворих були співставні за віком та тривалістю захворювання. Групу порівняння складала 37 практично осіб.

Діагноз АФС встановлювали на основі міжнародних класифікаційних критеріїв 2006 року (Myakis S. et al., 2006). Обстеження включало визначення інтегрального індексу активності СЧВ - SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), індексу ушкодження, тривалості захворювання (Bombardier C. et al., 1992). Лабораторна оцінка антитіл до фосфоліпідів (аФЛ) включала визначення антитіл до кардіоліпіну (аКЛ) ізотипу IgG та сумарних антитіл до  $\beta$ 2-глікопротеїну 1. Вміст антикардіоліпінових антитіл ізотипу IgG та антитіл до  $\beta$ 2-глікопротеїну 1 класів IgG, IgA, IgM визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору фірми "Trinity Biotech Cartia", США – Ірландія та "ORGenTec GmbH", Німеччина, відповідно.

Вміст розчинного тромбомодуліну (sCD141) за набором «Human CD141 ELISA» (Diacclone, France). Показники загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) в сироватці крові визначались за стандартною методикою. Значення холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) розраховувалось за формулою Friedwald:  $XC\text{ ЛПНЩ} = 3XC - XC\text{ ЛПВЩ} - (0,45 * ТГ)$ .

Для вивчення функції ендотелію використовували ехолокацію високого розрешення та доплерографію плечової артерії, яку виконували як описано Selertmajer D. та співав. (1992). Товщину комплексу "інтима-медіа" загальної сонної артерії (КІМ ЗСА) визначали під час сканування загальної сонної артерії в В-режимі ехолокації на відстані 2 см від біфуркації в діастолічну фазу при максимальному збільшенні. Ендотелійзалежну вазодилатацію (ЕЗВДПА) оцінювали за зміною діаметру плечової артерії, який вимірювали до та після

тимчасової оклюзії судини манжеткою тонометру (реактивна гіперемія). Ступінь атеросклеротичного ураження судин та наявність атеросклеротичних бляшок оцінювали за Wendelhag I. et al. (1993). Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою стандартних статистичних програм "Microsoft Excel" для Windows - 2000. Оцінювали середнє значення, стандартні помилки, достовірність відмінностей за t-критерієм Ст'юдента, проводили парний кореляційний аналіз. Результати представлені як  $M \pm m$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз вмісту тромбомодуліну в сироватці крові показав, що за цим показником особи контрольної групи та хворі з АФС істотно відрізняються. За результатами перцентильного аналізу було встановлено, що у 95% осіб контрольної групи рівень тромбомодуліну знаходився в діапазоні 1,53-4,74 нг/мл (P5 - P95), в той час у хворих на АФС 95% становив 2,11-8,10 нг/мл. У хворих на АФС реєструвалось більш високе значення медіани, ніж в контрольній групі (4,70 проти 3,10 нг/мл). Оскільки в літературі нами не було знайдено критеріїв оцінки сироваткових рівнів тромбомодуліну, для подальшого аналізу нами були обрані показники, які наближаються до P75 та P95 групи контролю. Оптимальним, вважали рівень тромбомодуліну менший 4 нг/мл (<P75), гранично високим - 4-5 нг/мл (P75 - P95), високим – вище 5 нг/мл (>P95).

Як показали наші дослідження (табл.1), вміст sCD141 в групі контролю становив  $3,20 \pm 0,18$  нг/мл і у 81% осіб був оптимальним. В основній групі за середніми величинами рівень тромбомодуліну достовірно перевищував такий в контролі на 51,3%. Виявилось, що серед пацієнтів з АФС лише у 39% осіб вміст тромбомодуліну був нижчим 5 нг/мл, а у 46,3% пацієнтів перевищував 5 нг/мл (порівняно з 5% в контролі). Серед хворих з ВАФС частка осіб з оптимальним рівнем тромбомодуліну була в 1,6 рази нижчою, ніж серед хворих з ПАФС, а частка хворих з високим рівнем цього показника (вище 5 нг/мл) – в 1,7 рази вищою. За середніми величинами вміст тромбомодуліну у хворих з ВАФС був достовірно вищим на 26%, ніж у хворих з ПАФС.

**Таблиця 1**  
**Вміст розчинного тромбомодуліну (sCD141) в сироватці крові та його ранжування у практично здорових осіб та хворих з ПАФС та ВАФС**

Характеристика групи	sCD141, нг/мл	Частота виявлення рівня sCD141, п (%)		
		оптимальний	гранично високий	високий
	$M \pm m$	<4,0 нг/мл	4,0-5,0 нг/мл	> 5,0 нг/мл
1 Контроль, n=37	$3,20 \pm 0,18$	30 81,1%	5 13,5%	2 5,4%
2 Хворі з АФС, n=82	$4,84 \pm 0,20$	32 39,0%	12 14,6%	38 46,3%
p1,2	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001

## Продовження таблиці

В тому числі					
3	Хворі з ВАФС, n = 48	5,29±0,28	15 31,3%	6 12,5%	27 56,3%
4	Хворі з ПАФС, n = 34	4,20±0,26	17 50,0%	6 17,6%	11 32,4%
	p <sub>3,1</sub>	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001
	p <sub>4,1</sub>	<0,01	<0,05	>0,05	<0,05
	p <sub>3,4</sub>	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05

Проаналізовано статеві та вікові особливості в рівнях розчинного тромбомодуліну, а також оцінено його зв'язок з тривалістю захворювання, наявністю АГ, паління та ожиріння (табл.2). Аналіз показав, що між чоловіками та жінками в групах хворих з ПАФС та ВАФС відмінностей в рівнях досліджуваного білку в сироватці крові немає. Рівень тромбомодуліну суттєво не залежав від віку та тривалості захворювання. Слід також зауважити, що вивчені рівні тромбомодуліну у хворих з ПАФС та ВАФС з наявністю паління, ожиріння та АГ виявляли лише тенденцію до збільшення, порівняно з такими у осіб без вказаних факторів ризику, і лише у хворих з ВАФС з наявністю АГ збільшувались вірогідно.

Таблиця 2

**Взаємозв'язок рівня розчинного тромбомодуліну (sCD141) з традиційними факторами ризику у хворих на АФС (M±m)**

Показник		sCD141, нг/мл	
		ПАФС	ВАФС
жінки		4,32±0,34	5,25±0,30
чоловіки		3,96±0,37	5,54±0,85
Вік	До 30 років	4,22±0,86	5,42±1,02
	30-45 років	4,19±0,30	5,36±0,42
	>45 років	4,31±0,62	5,15±0,40
Тривалість захворювання	До 5 років	3,88±1,06	5,01±0,49
	5-10 років	3,65±0,40	5,37±0,39
	>10 років	5,40±0,47	5,56±0,76
Без АГ		4,17±0,30	4,62±0,43
З АГ		4,23±0,33	5,72±0,33*
Не палять		4,21±0,27	5,33±0,30
Палять		4,18±0,59	5,06±0,76
ІМТ > 30 кг/м <sup>2</sup>		4,15±0,29	5,03±0,32
ІМТ < 30 кг/м <sup>2</sup>		4,44±0,57	5,91±0,55

**Примітка:** \*- позначені достовірні відмінності між групами.

Проведення порівняльного аналізу рівнів розчинного тромбомодуліну в залежності від показників ліпідного обміну показало, що як в групі хворих з ПАФС так і з ВАФС з високими рівнями ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ та низькими ХС ЛПВЩ середній рівень розчинного тромбомодуліну суттєво не відрізнявся від осіб з гранично підвищеними чи оптимальними рівнями ліпідів. Зокрема, в групі з ВАФС, з високими рівнями ТГ та ХС ЛПНЩ, рівні тромбомодуліну виявились лише на 3% та 16%, відповідно вищими, ніж у хворих з оптимальними рівнями цих показників. Близька за спрямованістю картина спостерігалась щодо рівня досліджуваного глікопротеїну і у хворих з ПАФС. Проведення кореляційного аналізу також не виявило тісних зв'язків між концентрацією розчинного тромбомодуліну з показниками ліпідного спектру у хворих досліджуваних груп.

Встановлено, що у хворих з АФС посилення активності запального процесу достовірно асоціювалось з підвищенням вмісту розчинного тромбомодуліну в сироватці крові (табл. 3). Зокрема, у хворих з високими рівнями інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) (більше 9 пг/мл) вміст тромбомодуліну був достовірно вищим на 36,78%, ніж у хворих з оптимальними його рівнями (менше 7,5 пг/мл). Серед хворих з оптимальними рівнями ІЛ-6 виявлялось біля 33% осіб з аберантними рівнями тромбомодуліну, в той час як серед хворих з високими рівнями ІЛ-6 ця частка перевищувала 50%. Кореляційний аналіз засвідчив, що між маркером ендотеліального пошкодження (рівень тромбомодуліну) та одним з показників активності запального процесу (рівень ІЛ-6) достовірний прямий зв'язок реєструється у хворих з ВАФС, в той час як у хворих з ПАФС ці асоціації є менш суттєвими.

Таблиця 3

**Вміст розчинного тромбомодуліну в сироватці крові у хворих з АФС (n=82) залежно від рівня інтерлейкіну-6**

Характеристика групи за рівнем інтерлейкіну-6		sCD141, нг/мл	
		M±m	> 5,0 нг/мл, n (%)
1	Оптимальний (ІЛ-6 < 7,5 пг/мл), n=12	3,77±0,50	4 (33,3%)
2	Гранично високий (ІЛ-6 7,5-9,0 пг/мл), n=15	4,55±0,39	6 (40,0%)
	P <sub>1,2</sub>	>0,05	>0,05
3	Високий (ІЛ-6 > 9,0 пг/мл), n=55	5,15±0,25	28 (51,0%)
	P <sub>3,1</sub>	<0,05	>0,05
	P <sub>3,2</sub>	>0,05	>0,05
Коефіцієнт кореляції		r=0,39; p<0,01; r <sub>ВАФС</sub> =0,31; p<0,05 r <sub>ПАФС</sub> =0,15; p>0,05	

Вміст розчинного тромбомодуліну в сироватці крові хворих на ПАФС та ВАФС виявляв певну залежність від рівнів антифосфоліпідних антитіл (табл. 4). Так, у хворих з ВАФС з негативними результатами тестування на наявність антитіл до кардіоліпіну класу IgG реєструвались вірогідно нижчі рівні розчинного тромбомодуліну (на 29%), ніж у хворих з сильно позитивними результатами антитіл до кардіоліпіну класу IgG. Відмічалась також тенденція до зростання рівнів досліджуваного білка в цій групі і відносно збільшення концентрації антитіл до бета-2 глікопротеїну (ГП) 1 класів IgG, IgA, IgM. Зокрема, в осіб з високими рівнями антитіл до бета-2 ГП 1 концентрація тромбомодуліну була на 15,6% вищою ніж в осіб з негативними результатами аналізу.

Тісний зв'язок між концентрацією тромбомодуліну з антифосфоліпідними антитілами підтверджено і у хворих з ПАФС. Так, у пацієнтів з негативними аналізами тестування на наявність антитіл до бета-2 ГП 1 класів IgG, IgA, IgM (<23 од/мл) рівень тромбомодуліну на 39,6% перевищував такий у хворих з високими результатами досліджуваних антитіл. Додаткове підтвердження зв'язку між різними класами антифосфоліпідних антитіл та рівнем розчинного тромбомодуліну отримано при проведенні кореляційного аналізу (табл.4). Так, концентрація цього білка у хворих з ПАФС та ВАФС виявляла прямі слабкі, однак вірогідні кореляційні зв'язки з рівнем антикардіоліпінових антитіл класу IgG у хворих з ВАФС і з концентрацією антитіл до бета-2 ГП 1 класів IgG, IgA, IgM у хворих з ПАФС.

Таблиця 4

**Взаємозв'язок рівня тромбомодуліну з рівнями антитіл до кардіоліпіну класу IgG та антитіл до бета-2 ГП 1 класів IgG, IgA, IgM у хворих на АФС (M±m)**

Показник		sCD141, нг/мл	
		Абс. вел.	Коефіцієнти кореляції
Хворі з ВАФС, n=48			
антикардіоліпінові антитіла класу IgG	негативні	4,58±0,47	0,31*
	позитивні	5,33±0,53	
	сильно позитивні	5,91±0,41#	
Антитіла проти бета-2-ГП 1	негативні	4,79±0,94	0,26
	позитивні	4,97±0,51	
	сильно позитивні	5,54±0,30	
Хворі з ПАФС, n=34			
антикардіоліпінові антитіла класу IgG	негативні	3,68±0,49	0,32
	позитивні	4,20±0,63	
	сильно позитивні	4,49±0,29	
Антитіла проти бета-2- ГП 1	негативні	3,38±0,55	0,35*
	позитивні	3,62±0,41	
	сильно позитивні	4,72±0,34#	

**Примітка:** \* - достовірні коефіцієнти кореляції, # – вірогідні відмінності стосовно осіб з негативними результатами тесту на наявність антифосфоліпідних антитіл.

Встановлено, що зростання рівня тромбомодуліну у хворих з АФС асоціюється з формуванням несприятливих змін в судинах (табл.5). Так товщина КІМ ЗСА у хворих з ВАФС та ПАФС з високим (>5 нг/мл) рівнем розчинного тромбомодуліну, була на 12,3% та 11,6% більшою, а величина ЕЗВД ПА – на 36,6% та 28,5% меншою, відповідно, ніж у хворих з рівнем тромбомодуліну менше 5 нг/мл.

Крім того, в цих групах частка хворих зі зниженням ЕЗВДПА та потовщенням КІМ ЗСА серед осіб з високим рівнем тромбомодуліну була в 1,78-3,8 рази вищою, ніж серед хворих з відносно нормальним рівнем досліджуваного білку. Наявність атеросклеротичних бляшок (АБ), їх площа та виразність атеросклеротичного ураження (АУ) каротидних артерій виявляли також тенденцію до зростання пропорційно збільшенню рівню тромбомодуліну. Можна відмітити також тенденцію до збільшення частки осіб з клінічними проявами атеросклеротичного ураження судин, а саме з транзиторною ішемічною атакою (ТІА), ішемічним інсультом, інфарктом міокарда (ІМ) та стенокардією у хворих з високим рівнем тромбомодуліну.

**Таблиця 5**

**Взаємозв'язок рівнів тромбомодуліну з ЕЗВДПА, товщиною КІМ ЗСА, наявністю атеросклеротичних бляшок та тромботичними ускладненнями у хворих на АФС (M±m)**

Показники	тромбомодулін			
	Хворі з ВАФС		Хворі з ПАФС	
	< 5,0 нг/мл, n=19	> 5,0 нг/мл, n=25	< 5,0 нг/мл, n=21	> 5,0 нг/мл, n=11
КІМ ЗСА (мм)	0,87±0,04	0,98±0,03*	0,77±0,03	0,86±0,03*
Число осіб з КІМ ЗСА>0,90 мм, n (%)	6 (31,6%)	17 (68,0%)*	3 (14,2%)	6 (54,5%)*
ЕЗВДПА, %	7,03±0,73	5,15±0,56*	8,71±0,62	6,80±0,73*
Число осіб зі ЕЗВД ПА ≤8,0%, n (%)	7 (36,8%)	16 (64,0%)*	5 (23,8%)	7 (63,6%)*
Наявність АБ	8 (42,0%)	11 (44,0%)	3 (14,2%)	4 (36,4%)
Площа АБ, мм	8,29±1,46	8,58±1,01	7,20±2,62	7,38±1,31
Ступінь АУ, бали	0,72±0,23	0,83±0,20	0,20±0,12	0,45±0,21
ТІА+ішемічний інсульт	6 (31,6%)	12 (48,0%)	10 (47,6%)	7 (63,6%)
ІМ+стенокардія	5 (26,3%)	10 (40,0%)	4 (19,0%)	5 (45,4%)
Зв'язок з тромботичними ускладненнями				
Частка осіб з артеріальними тромбозами	5 (26,3%)	10 (40,0%)*	5 (23,0%)	5 (45,5%)
Частка осіб з венозними тромбозами	6 (31,6%)	14 (56,0%)*	10 (46,0%)	6 (54,5%)

**Примітка:** \* - вірогідні відмінності стосовно осіб з нормальним рівнем тромбомодуліну.



Аналіз зв'язку тромботичних ускладнень з концентрацією тромбомодуліну показав, що серед хворих з високим ( $>5$  нг/мл) рівнем розчинного тромбомодуліну, частіше зустрічались артеріальні та венозні тромбози судин, ніж у хворих з рівнем тромбомодуліну менше 5 нг/мл.

Таким чином, проведено вперше у хворих на АФС дослідження концентрації тромбомодуліну в сироватці крові показало, що у хворих на ПАФС, а особливо ВАФС має місце суттєве (на 31% та 65%, відповідно) його зростання в порівнянні з пацієнтами контрольної групи. Встановлено відмінності в рівнях досліджуваного глікопротеїну в залежності від типу АФС. Зокрема, серед хворих з ВАФС частка осіб з оптимальним рівнем тромбомодуліну була в 1,6 рази меншою, ніж серед хворих з ПАФС, а частка хворих з високим рівнем цього показника (вище 5 нг/мл) – в 1,7 рази більшою. За середніми величинами вміст тромбомодуліну у хворих з ВАФС був достовірно вищим на 26%, ніж у хворих з ПАФС.

Рівні розчинного тромбомодуліну практично не залежали від віку, статі та тривалості захворювання. Не виявлено зв'язку досліджуваного глікопротеїну з палінням, ожирінням та порушеннями ліпідного обміну. Наші дослідження показали, що рівень тромбомодуліну у пацієнтів з ВАФС мав зв'язок з наявністю артеріальної гіпертензії (АГ). Так, у хворих з АГ рівень досліджуваного глікопротеїну був на 17% вищим від такого, у хворих без АГ. Літературні дані також вказують на існування залежності між величиною систолічного тиску та зростанням в сироватці крові тромбомодуліну (Mohamed A., 2009; Wojtkielewicz K. et al., 2006).

Отримані результати дають підставу стверджувати, що рівень тромбомодуліну у хворих з ВАФС залежить від інтенсивності запальної реакції, а саме концентрації інтерлейкіну-6 в сироватці крові. Зокрема, у хворих з АФС з високими рівнями ( $>5$  нг/мл) тромбомодуліну вірогідно частіше зустрічались високі рівні ІЛ-6 в сироватці крові. З'ясувалось, що вміст тромбомодуліну у хворих з ВАФС прямо корелює з рівнем ІЛ-6 ( $r=0,35$ ). Менш тісну залежність концентрації тромбомодуліну з ІЛ-6 мали пацієнти з ПАФС.

Про збільшення рівнів тромбомодуліну в сироватці крові та їх тісний зв'язок з маркерами активності свідчать результати інших досліджень. Так, при СЧВ розвиток ниркового васкуліту та люпус-нефриту супроводжується різким зростанням експресії тромбомодуліну в нирковому ендотелії та підвищенням рівня цього білка в сироватці крові відповідно важкості ураження нирок (Frijns R. et al., 2001). За даними Akbarian M. et al., (2009) збільшені рівні тромбомодуліну тісно асоціюються з високими рівнями антинуклеарних антитіл, антитіл до двоспіральної ДНК, а також зниженням рівнів С3. За іншими даними (Voehnte M. et al., 2000) у хворих на СЧВ порівняно зі здоровими рівень тромбомодуліну сироватки крові був значно вищим і тісно корелював з активністю хвороби (за SLEDAI) та індексом пошкодження.

Ще одним чинником, який активує експресію розчинного тромбомодуліну, є антитіла до фосфоліпідів. Зокрема показано, що в осіб з СЧВ рівень

розчинного тромбомодуліну був більш ніж в 2 рази вищим у хворих з високими рівнями антифосфоліпідних антитіл та люпус-антикоагулянту, ніж у пацієнтів з низькими рівнями (Karmochkine M. et al., 2014). Аналогічні результати були отримані в нашому дослідженні. Так, у хворих з АФС з сильно позитивними результатами тесту на наявність антитіл до кардіоліпіну та бета-2 ГП 1 реєструються вірогідно вищі рівні розчинного тромбомодуліну. Кореляційний аналіз також засвідчив, що рівні тромбомодуліну хворих на ПАФС та ВАФС виявляли тісний кореляційний зв'язок з антикардіоліпіновими антитілами класу IgG та антитілами до бета-2 ГП 1 ( $r=0,31$  та  $0,35$ ).

У кількох роботах показано, що при СЧВ розвиток ниркового васкуліту та люпус-нефриту супроводжується різким зростанням експресії тромбомодуліну в нирковому ендотелії та підвищенням рівня sCD141 в сироватці крові відповідно тяжкості ураження нирок (Zaky A. et al., 2005). За даними Boehme M. et al. (2000) рівні цього глікопротеїну, в порівнянні з іншими маркерами ушкодження ендотелію (sVCAM-1, L-селектином, фактором Віллебранда), в значно більшій мірі відображає не лише загальну активність СЧВ, але й ушкодження ендотелію при СЧВ.

В багатьох роботах показано, що висока концентрація тромбомодуліну в сироватці крові є незалежним фактором ризику розвитку та виразності атеросклеротичного процесу, предиктором кардіоваскулярної смерті (Olivot J.M. et al., 2004; Mok S.C. et al., 2010). В дослідженнях інших авторів достовірних відмінностей щодо вмісту вищезгаданого білку між хворими з наявністю чи відсутністю уражень коронарних артерій не виявлено (Nomura E. et al., 2004; Salomaa V. et al., 1999), а за даними Salomaa V. (1999), в осіб з більш вираженим ангіографічно задокументованим ураженням сонних артерій концентрація розчинного тромбомодуліну є навіть більш низькою в порівнянні з пацієнтами з менш вираженими ураженнями сонних артерій.

Отримані нами дані дозволяють припустити, що збільшення концентрації розчинного тромбомодуліну може бути причетним до формування тромбофілічного синдрому. Так у хворих з АФС з високим ( $>5$  нг/мл) рівнем тромбомодуліну частіше зустрічались артеріальні та венозні тромбози судин верхніх та нижніх кінцівок, ніж у осіб з нормальним ( $<5$  нг/мл) рівнем досліджуваного білку. Ми вважаємо, що надмірна концентрація тромбомодуліну у хворих з АФС, є тим чинником, який збільшує тромборезистентність судинної стінки і тим самим погіршує перебіг захворювання. Дослідження засвідчили, що поряд з причетністю до формування тромбофілічних порушень, збільшення концентрації розчинного тромбомодуліну можуть відігравати суттєву роль в пошкодженні ендотелію у хворих з АФС. Так ЕЗВД ПА виявляла вірогідний обернений, а товщина КІМ ЗСА – прямий зв'язок з активністю цього ензиму в сироватці крові. Водночас, наявність АБ як і ступінь атеросклеротичного ураження ЗСА суттєво не залежали від рівнів в сироватці крові розчинного тромбомодуліну.

Таким чином, отримані дані засвідчили, що надмірна концентрація розчинного тромбомодуліну не лише збільшує тромборезистентність судинної

стінки, але й також є циркулюючим маркером раннього атеросклерозу, оскільки тісно асоціюється з субклінічними проявами атеросклеротичного ураження судин (зниження ЕЗВДПА, потовщення КІМ ЗСА), значно підвищується у хворих з активним запальним процесом (високими рівнями С-реактивного протеїну, ІЛ-6), у пацієнтів з антифосфоліпідними антитілами та наявністю АГ і практично не залежить від віку, статі, тривалості захворювання, тютюнопаління, ожиріння, порушень ліпідного обміну та гіподинамії. На нашу думку, дослідження концентрації розчинного тромбомодуліну має стати обов'язковим елементом лабораторного обстеження такого контингенту хворих.

### ВИСНОВКИ

1. Підвищення рівнів розчинного тромбомодуліну має місце у 56,3% хворих з ВАФС, 32,4% хворих з ПАФС і лише у 5,4% осіб контрольної групи. Причинами високих рівнів sCD141 у хворих на АФС є гіперпродукція антитіл до кардіоліпіну та бета-2 глікопротеїну 1, а у осіб з ВАФС висока активність захворювання (рівні ІЛ-6) та наявність АГ. Концентрація розчинного тромбомодуліну не залежить від віку, статі, тривалості захворювання, паління, ожиріння та порушень ліпідного обміну.

2. Надмірна концентрація розчинного тромбомодуліну причетна не лише до формування тромбофілічних порушень, свідченням чого є більша частка хворих з артеріальними та венозними тромбозами у осіб з високими їх рівнями, в порівнянні з нормальними чи низькими, але й є несприятливим чинником прогресування структурно-функціональних змін в судинах. Серед осіб з високим рівнем досліджуваного білка потовщення КІМ ЗСА та зниження ЕЗВДПА розвивались в 1,7 - 3,8 разів частіше ніж у хворих з нормальним рівнем тромбомодуліну.

### Література

1. Akbarian M. Assessment of Serum Thrombomodulin in Patients with Systemic Lupus Erythematosus in Rheumatology Research Center / Akbarian M., Farhad G., Hadjailloo M. // *Acta Medica Iranica*. - 2009. - Vol. 47, № 2. - P.97-102.

2. Amiral J., Guize L., Pujol Y. [et al.] // *The Lancet*. - 1999. - Vol. 354, № 9176. - P. 425 – 426.

3. Andreou A. P. Thrombomodulin analogues for the treatment of ischemic stroke / Andreou A.P., Crawley T.B. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. - 2011. - № 9. - P.1171–1173.

4. Boehme M. Serum thrombomodulin—a reliable marker of disease activity in systemic lupus erythematosus (SLE): advantage over established serological parameters to indicate disease activity / Boehme M., Raeth U., Galle P. [et al.] // *Clin Exp Immunol*. - 2000. - Vol. 119(1). - P.- 189–195.

5. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE / Bombardier C., Gladman D., Urowicz M. [et al.] // *Arthritis Rheum*. - 1992. - №35 (6). - P.630-640.

6. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / Celermajer D., Sorensen K., Gooch V. [et al.] // *Lancet*. - 1992. - Vol. 340. - P. 1111-1115.

7. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients / Cervera R., Khamashta M., Shoenfeld Y. [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* - 2009. - №68. - P. 1428-1432.
8. Espinosa G. Antiphospholipid syndrome: frequency, main causes and risk factors of mortality / Espinosa G., Cervera R. // *Nat. Rev. Rheumatol.* - 2010. - Vol. 6. - P. 296-300.
9. Fischer K. Risk factors of thickened intima-media and atherosclerotic plaque development in carotid arteries in patients with systemic lupus erythematosus / Fisher K. // *Ann. Acad. Med. Stetin.* - 2008. - Vol. 54(2). - P. 22-32.
10. Fischer K. Significance of antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus in estimation of risk of subclinical atherosclerosis development / Fischer K., Brzosko M., Walecka A. // *Pol. Arch. Med. Wewn.* - 2007. - Vol. 117. - P. 13-17.
11. Increase in plasma thrombomodulin in lupus erythematosus with antiphospholipid antibodies / Karmochkine M., Boffa M., Piette J. [et al.] // *Blood Journal Hematology.* - 2014. - February(7).
12. Li Y.H. The role of thrombomodulin in atherosclerosis: from bench to bedside / Li Y.H., Shi G.Y., Wu H.L. // *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* - 2006. - Apr. - N 4(2). - P. 183-187.
13. Mohamed A. Study of Soluble Thrombomodulin as an Early Marker of Endothelial Cell Injury in Obese Children / Mohamed A. Hamam // *Annals of Pediatric Surgery.* - 2009. - Vol. 5, № 2. - P. 126-131.
14. Metabolic syndrome, endothelial injury, and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus / Mok C.C., Poon W.L., Lai J.P. [et al.] // *Scand J. Rheumatol.* - 2010. - Vol. 39 (1). - P. 42-49.
15. International consensus statement on an updated of the classification criteria for the definite antiphospholipid syndrome / Myakis S., Lockshin M.D., Atsumi A. [et al.] // *J. Thromb Haemost.* - 2006. - № 4. - P. 295-306.
16. Significance of serum soluble thrombomodulin level in acute cerebral infarction / Nomura E., Kohriyama T., Kozuka K., [et al.] // *Eur. J. Neurol.* - 2004. - №11. - P. 329-334.
17. Investigators Soluble Thrombomodulin and Brain Infarction Stroke / Olivot J., Labreuche J., Aiach M. [et al.]. - 2004. - № 35. - P. 1946-1951.
18. Soluble thrombomodulin and brain infarction: case-control and prospective study / Olivot J.M., Labreuche J., Aiach M. [et al.] // *Stroke.* - 2004. - №35. - P. 1946-1951.
19. Shevchuk S. Dyslipidaemia, Hyperhomocysteinaemia and Antiphospholipid Antibodies as Risk Factors of Thrombotic Complications in Patients with Systemic Lupus Erythematosus / Shevchuk S., Segeda I. // *Rheumatology.* - 2011. - Vol. 50 (suppl 3). - P. 106-110.
20. Tohda G. Expression of Thrombomodulin in Atherosclerotic Lesions and Mitogenic Activity of Recombinant Thrombomodulin in Vascular Smooth Muscle Cells / Tohda G., Oida K., Okada O. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* - 1998. - №18. - P. 1861-1869.

21. Wendelhag I. Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia. Ultrasonographic assessment of intima-media thickness and plaque occurrence / Wendelhag I., Wiklund O., Wikstrand J. // *Arterioscler. Thromb.* – 1993. – Vol.13. – P.1404–1411.

22. Is soluble thrombomodulin a molecular marker of endothelial cell injury in children and adolescents with arterial hypertension? / Wojtkielewicz K., Urban M., Peczyńska J. [et al.] // *Med. Wieku. Rozwoj.* - 2006. - №10 (3 Pt 2). - P.893-902.

23. Soluble thrombomodulin (stm) and human adrenomedullin (am) in systemic lupus erythematosus (sle) and their relation to disease activity and renal affection / Zaky A., Mahfouz H., Mahdy M. [et al.] // *Egypt Rheumatol Rehab.* - 2005. - Vol. 32, № 2. - P.217-232.

**И.П. Кузикова, С.В. Шевчук**

**Уровень растворимого тромбомодулина у больных антифосфолипидный синдром: связь с течением заболевания, дисфункцией эндотелия и атеросклерозом НИИ реабилитации инвалидов Винницкого национального медицинского университета им. М.И.Пирогова**

**Цель.** Проанализирована связь между уровнем растворимого тромбомодулина (sCD141) и течением заболевания, уровнями антифосфолипидных антител и поражением сосудов у пациентов с различными вариантами АФС.

**Результаты.** Как показали наши исследования, содержание sCD141 в группе контроля составило  $3,20 \pm 0,18$  нг/мл и у 81% лиц было оптимальным. У больных с АФС по средним величинам уровень тромбомодулина достоверно превышал таковой в контроле на 51,3%. Оказалось, что среди пациентов с АФС только у 39% лиц содержание тромбомодулина был ниже 5 нг/мл, а в 46,3 % пациентов превышало 5 нг/мл (по сравнению с 5% в контроле). Среди больных с ВАФС доля лиц с оптимальным уровнем тромбомодулин была в 1,6 раза меньше, чем среди больных с ПАФС, а доля больных с высоким уровнем этого показателя (выше 5 нг/мл) - в 1,7 раза больше. По средним величинам содержание тромбомодулина у больных с ВАФС было достоверно выше на 26%, чем у больных с ПАФС.

**Выводы.** Полученные нами данные свидетельствуют, что повышенная концентрация растворимого тромбомодулина не только увеличивает тромборезистентность сосудистой стенки, но также является циркулирующим маркером раннего атеросклероза, поскольку тесно ассоциируется с субклиническими проявлениями атеросклеротического поражения сосудов. Уровень растворимого тромбомодулина значительно повышается у больных с активным воспалительным процессом у пациентов с антифосфолипидными антителами и наличием АГ и практически не зависит от возраста, пола, длительности заболевания, курения, ожирения, нарушения липидного обмена и гиподинамии.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, растворимый тромбомодулин, поражение сосудов.

*I.P.Kuvikova, S.V.Shevchuk*  
**Soluble thrombomodulin level in patients with antiphospholipid syndrome: relationship with the disease course, endothelial dysfunction and atherosclerosis**

**Research Institute for Rehabilitation of the Disabled  
 Pyrohov Vinnytsa National Medical University**

**Aim.** There was analyzed the relationship between the level of soluble thrombomodulin (sCD141) and the clinical course of disease, levels of antiphospholipid antibodies and vascular lesions in patients with different versions of APS.

**Results.** Our studies showed sCD141 level to be  $3.20 \pm 0.18$  ng / ml in the control group; it was optimal in 81 % of subjects. In patients with APS average level of thrombomodulin was by 51.3 % significantly higher than in controls. Thrombomodulin level was found to be less than 5 ng / ml in 39 % of patients with APS, while 46.3 % of APS patients demonstrated it to be above 5 ng/ml (compared to 5% of controls). Among patients with SAPS proportion of persons with optimal levels of thrombomodulin was 1.6 times lower than among PAPS patients, whereas the proportion of patients with increased levels of this indicator (above 5 ng/ml) was 1.7 times higher. The average level of thrombomodulin in SAPS patients was 26% significantly higher than in PAPS patients.

**Conclusion.** Our findings suggest that excessive concentration of soluble thrombomodulin in the blood not only increases vascular wall thromboresistance, but it is also a circulating marker of early atherosclerosis since it is associated with subclinical manifestations of atherosclerotic vascular lesions. The level of soluble thrombomodulin is significantly increased in patients with antiphospholipid antibodies and arterial hypertension as well as in those with active inflammatory process; it is essentially independent of age, sex, duration of disease, smoking, obesity, lipid metabolism disorders and hypodynamia.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, soluble thrombomodulin, vascular lesions.

**Відомості про автора:**

**Шевчук Сергій Вікторович** – д.мед.н., ст.н.с., завідувач кафедри внутрішньої медицини №2 ВНМУ ім. М.І.Пирогова. Адреса: Вінниця, вул. Пирогова, 56.

**УДК 616.2-008.331.1**

© **О.М.ЛИСУНЕЦЬ, І. М.ЗУБКО, 2014**

**О.М.Лисунець, І. М.Зубко**

**ДІАГНОСТИКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ  
 ПРАВОГО ШЛУНОЧКА У ДОРΟΣЛИХ З КОРЕГОВАНИМИ  
 ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ В ПРАКТИЦІ  
 МЕДИКО-СОЦІАЛЬНОЇ ЕКСПЕРТИЗИ  
 ДУ "Український державний науково-дослідний  
 інститут медико-соціальних проблем  
 інвалідності МОЗ України"**

**Вступ.** При прогресуючому збільшенні дорослих з вродженими вадами серця (ВВС) після хірургічних корекцій як в клінічній, так і в практиці медико-