

**С.В. Шевчук**

Вінницький державний  
науково-дослідний інститут  
реабілітації інвалідів  
МОЗ України

**Ключові слова:** системний червоний вовчак, L-селектин, активність, фосфоліпіди.

## РІВЕНЬ РОЗЧИННОГО L-СЕЛЕКТИНУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СИСТЕМНИМ ЧЕРВОНИМ ВОВЧАКОМ

**Резюме.** Обстежено 84 пацієнтів із системним червоним вовчаком. У всіх хворих визначали вміст сумарних антитіл до кардіоліпіну класу IgG, розчинного L-селектину (sCD62L), антитіл до Д-ДНК, сумарного показника активності запального процесу SLEDAI та інших рутинних маркерів активності запального процесу. Встановлено, що підвищений вміст sCD62L асоціюється зі зростанням активності СЧВ і корелює з індексом SLEDAI, ШОЕ, рівнем С-реактивного білка і вмістом сумарних антитіл до фосфоліпідів класу IgG.

Молекула адгезії L-селектин (CD62L) належить до родини двовалентних катіонзалежних глікопротеїнів, яка конститутивно експресується лімфоцитами, моноцитами та гранулоцитами. L-селектин забезпечує специфічну взаємодію лейкоцитів із вуглеводневими групами ендотеліальних клітин, ролінг лейкоцитів на поверхні судинного ендотелію з подальшою адгезією і трансміграцією у тканини, полегшує міграцію лімфоцитів у вторинні лімфоїдні органи та гранулоцитів у вогнище запалення (Hafezi-Moghadam A. et al., 2001; Ivetic A., Ridley A., 2004; Smalley D.M., Ley K., 2005). Експериментально доведено, що L-селектин відіграє важливу роль в адгезії моноцитів до артеріального ендотелію, яка є ключовим етапом розвитку уражень судин та атерогенезу, особливо за умов попередньої активації ендотеліальних клітин прозапальними чинниками (Giuffrè L. et al., 1997).

Після активації лейкоцитів та їх фіксації на ендотелії від L-селектину від'єднується екстрацелюлярний домен — розчинний L-селектин (sCD62L), який циркулює в крові, є функціонально активним (Ivetic A., Ridley A., 2004). Результати досліджень останніх років свідчать, що рівень розчинного L-селектину істотно змінюється при автоімунних хворобах і може бути критерієм тяжкості імунзапального процесу. Зокрема, підвищення рівня sCD62L виявляли при системній склеродермії, ревматоїдному артриті та синдромі Шегрена, і це асоціювалося з тяжким перебігом цих захворювань (Littler A.J. et al., 1997; Garcia-Carrasco M. et al., 2000; Shimada Y. et al., 2004).

Водночас сучасні дані щодо вмісту та клінічного значення sCD62L у пацієнтів із системним червоним вовчаком (СЧВ) — суперечливі і обмежуються декількома недавніми дослідженнями. Y. Shimada та співавтори (2001) свідчать, що вміст sCD62L у хворих із СЧВ достовірно не відрізнявся від такого в контролі. Водночас за результатами інших дослідників цей показник істотно зростає у хворих з активним СЧВ та корелював із вмістом антинуклеарних антитіл (Sfikakis P. et al., 1999; Font J. et al., 2000). Вважають, що sCD62L може брати участь у формуванні судинних уражень при СЧВ і зростає переважно у пацієнтів з наявністю антифосфоліпідних антитіл (Russell A.I. et al., 2005). Вищезазначене було підставою для проведення до-

слідження, мета якого — вивчення рівня розчинного L-селектину у хворих із СЧВ залежно від активності захворювання та визначення його взаємозв'язків з рівнем антинуклеарних і антифосфоліпідних антитіл.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 84 хворих з достовірним діагнозом СЧВ за критеріями ACR (1997), з них 12 чоловіків та 72 жінки. Вік хворих становив від 19 до 57 років, середній —  $42,5 \pm 1,12$  року. Тривалість захворювання становила від 1 до 20 років, в середньому —  $8,3 \pm 0,62$  року. Діагноз встановлювали згідно з класифікацією, рекомендованою Асоціацією ревматологів України (2002). В контрольну групу увійшли 27 здорових осіб. Обидві групи були репрезентативними за віком і статтю обстежених.

Активність СЧВ оцінювали за індексом SLEDAI (Liang M.H., 1989; Bombardier C., 1992). Лабораторними критеріями активності запального процесу вважали швидкість осідання еритроцитів, рівень С-реактивного білка, серомукоїду, сіалових кислот в сироватці крові тощо.

Вміст антитіл до двоспіральної ДНК в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору фірми «Calbiotech», Німеччина, згідно з інструкцією фірми-виробника.

Вміст сумарних антитіл до кардіоліпіну (фосфатидилсерину, фосфатидилінозиту та фосфатидилової кислоти) класу IgG у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору фірми «ORGenTec», Німеччина, згідно з інструкцією фірми-виробника.

Вміст розчинного L-селектину (sCD62L) визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору фірми «Diacclone», Франція, згідно з інструкцією фірми-виробника.

Кров для дослідження отримували з ліктьової вени вранці натще, після утворення згустку — центрифугували при 3000 об./хв упродовж 15 хв; відбирали ті зразки сироватки крові, які до їх використання зберігали при температурі  $-20^{\circ}\text{C}$ . Кількість С-реактивного протеїну в крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору фірми «Diagnostic Automation Inc.», США.

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

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ**

Мінімальну активність запального процесу в системі оцінки за SLEDAI було встановлено у 21 хворого з СЧВ, у яких активність запального процесу не перевищувала 25-го перцентіля, середню активність запального процесу — у 43 хворих, в цій досліджуваній групі активність запального процесу знаходилась у межах від 25-го до 75-го перцентіля, максимальний ступінь активності встановлено у 20 хворих із СЧВ, активність яких за цією системою перевищувала 75-й перцентиль. Антитіла до двохспіральної ДНК виявлено у 45 (53,7%) хворих. Сумарні антитіла до фосфоліпідів класу IgG в діагностично значущій кількості (понад 10 од./мл відповідно до рекомендації фірми-виробника) виявлено у 29 (34,5%) пацієнтів із СЧВ з клінічними ознаками антифосфоліпідного синдрому (АФС). Заєєстровано такі клінічні прояви АФС (табл. 1): сітчасте ліведо у 5 хворих, невиношування вагітності та викидні — у 5, гострі порушення мозкового кровообігу та транзиторні ішемічні атаки — у 12, тромбози глибоких вен нижніх кінцівок — у 10, тромбоемболія легеневої артерії — у 2, інфаркт міокарду (ІМ) — у 1, хронічні виразки гомілок — у 2, аваскулярні некрози кісток — у 1, гемолітична анемія — у 2. У 20 хворих із СЧВ відзначено клінічні прояви атеросклерозу: стенокардія, ІМ, ураження мозкових і периферичних артерій.

**Таблиця 1**  
Клінічні ознаки АФС серед всіх обстежених хворих із СЧВ (n=84)

Ознаки	n	%
Тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок	10	8,4/34
ТЕЛА	2	2/7
Інсульт	4	4/14
Транзиторні ішемічні атаки	8	10/28
ІМ	1	1/3
Спонтанні аборти	5	6/17
Сітчасте ліведо	5	6/17
Виразки гомілок	2	2/7
Гемолітична анемія	2	2/7
Аваскулярний некроз кісток	1	1/3

Примітка. В чисельнику зазначено відсоток загальної кількості хворих, в знаменнику — відсоток пацієнтів з АФС.

Результати дослідження вмісту sCD62L в сироватці крові хворих із СЧВ та осіб контрольної групи наведено в табл. 2 і на рис. 1. Вміст sCD62L у здорових осіб становив від 505 до 1360 нг/мл, в середньому —  $999,4 \pm 37,38$  нг/мл. Верхня межа норми (середнє значення +1 стандартне відхилення) для sCD62L становила 1192,4 нг/мл, що в цілому відповідає рекомендаціям фірми-виробника.

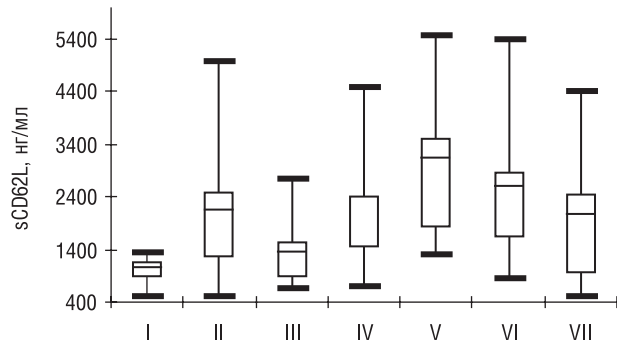
У пацієнтів із СЧВ вміст sCD62L становив від 510 до 5600, в середньому —  $2029,2 \pm 121,7$  нг/мл, що достовірно в 2 рази перевищувало цей показник в контролі. Виявилось, що у хворих з активністю запального процесу за SLEDAI нижче 13 балів рівень sCD62L був

достовірно нижчим (на 63%) порівняно з групою хворих з активністю за SLEDAI (13–23 балів). Встановлено, що вміст sCD62L в сироватці крові прямо корелював з індексом SLEDAI ( $r=0,57$ ;  $p<0,05$ ) (рис. 2), вмістом С-реактивного білка ( $r=0,32$ ;  $p<0,05$ ), з ШОЕ ( $r=0,28$ ;  $p<0,05$ ). Не виявлено зв'язку кількості sCD62L у сироватці крові з рівнем антитіл до двохспіральної ДНК, при цьому встановлено слабкий кореляційний зв'язок із вмістом циркулюючих імунних комплексів ( $r=0,22$ ;  $p<0,05$ ). У хворих із СЧВ виявлено достовірну пряму залежність між рівнем сумарних антитіл до фосфоліпідів класу IgG та вмістом sCD62L ( $r=0,35$ ;  $p<0,05$ ).

**Таблиця 2**  
Вміст розчинного L-селектину (sCD62L) у хворих із СЧВ та у донорів ( $M \pm m$ )

Групи обстежених	sCD62L, нг/мл	Достовірність відмінностей (p) між групами
Здорові особи, n=27	$999,3 \pm 75,0$	
Всі хворі на СЧВ, n=84	$2029,2 \pm 121,7$	$p<0,0001$
Хворі з активністю за SLEDAI нижче 25-го перцентіля (<13, n=21)	$1291,4 \pm 142,3$	
Хворі з активністю за SLEDAI від 25-го до 75-го перцентіля ( $13 \leq \leq 23$ , n=43)	$2041,6 \pm 153,7$	$p<0,001$
Хворі з активністю за SLEDAI вище 75-го перцентіля (>23, n=20)	$2777,0 \pm 279,3$	
Хворі з СЧВ без АФС, n=55	$1839,5 \pm 137,4$	
Хворі з СЧВ з АФС, n=29	$2389,0 \pm 226,3$	$p<0,05$

Примітка. Достовірність відмінностей розрахована порівняно з попередньою групою.

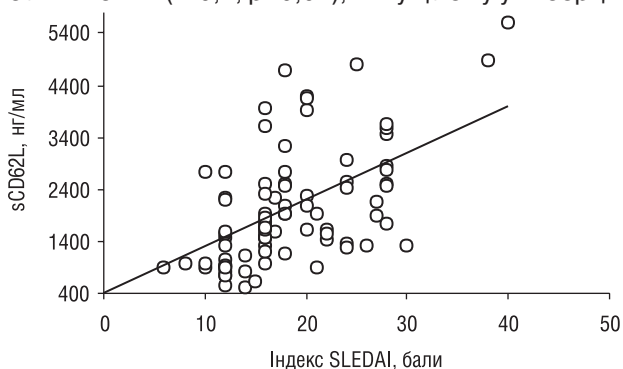


**Рис 1.** Концентрація розчинного L-селектину (sCD62L) у хворих із СЧВ та здорових осіб

Примітка. I — контроль, II — хворі з СЧВ, III — хворі з активністю за SLEDAI нижче 25-го перцентіля, IV — хворі з активністю за SLEDAI від 25-го до 75-го перцентіля, V — хворі з активністю за SLEDAI вище 75-го перцентіля, VI — хворі з АФС, VII — хворі без АФС. Результати дослідження sCD62L (50%) наведено у середині боксів Tukey. Горизонтальна лінія у середині боксів відповідає медіані, нижня межа боксу — 25-му перцентилію, верхня межа боксу — 75-му перцентилію. Вертикальні лінії зверху та знизу боксів — 99% результатів визначення концентрації sCD62L.

Нами встановлено, що у хворих із рівнем антифосфоліпідних антитіл вище 10 од./мл та клінічними проявами АФС вміст sCD62L за середніми величинами був достовірно (на 30%) вищим, ніж у хворих із вмістом антифосфоліпідних антитіл нижче 10 од./мл та без клінічних ознак АФС. Нормальний вміст sCD62L (нижче 1192,4 нг/мл) виявлено

у 16 хворих без АФС та у 2 із АФС. У хворих із СЧВ з АФС зв'язок рівня sCD62L з індексом SLEDAI був більш тісним ( $r=0,7$ ;  $p<0,02$ ), ніж у цілому у виборці.



**Рис. 2.** Кореляція між концентрацією розчинного L-селектину (sCD62L) та індексом SLEDAI при СЧВ

Результати наших досліджень свідчать про те, що підвищення концентрації sCD62L пов'язане не лише з активністю СЧВ, а й наявністю АФС та високим рівнем антифосфоліпідних антитіл класу IgG, що відповідає даним A. Russell та співавторів (2005).

Серед пацієнтів із підвищеним рівнем sCD62L клінічні прояви ішемічної хвороби серця (стенокардія, ІМ) відзначено у 16 осіб, ураження периферичних судин та синдрому Рейно — у 33 (50%), сітчасте ліведо — у 4, гострі порушення мозкового кровообігу, включаючи транзиторні ішемічні атаки, — у 10, тромбози — у 8 хворих. Серед пацієнтів із нормальним рівнем sCD62L клінічні прояви ішемічної хвороби серця виявлено у 4 осіб, сітчасте ліведо — у 1, невиношування вагітності — у 1, тромбози і транзиторні ішемічні атаки — лише у 2 хворих.

### ВИСНОВКИ

1. Вміст sCD62L у сироватці крові хворих із СЧВ перевищує такий в осіб контрольної групи більше ніж у 2 рази. Підвищення вмісту sCD62L асоціюється зі зростанням активності СЧВ і корелює з індексом SLEDAI, ШОЕ, рівнем С-реактивного білка.

2. Серед хворих із СЧВ з лабораторними та клінічними ознаками АФС частіше виявляють осіб з підвищеним вмістом sCD62L, ніж серед пацієнтів із СЧВ без АФС. Рівень sCD62L у хворих із СЧВ прямо корелює із вмістом сумарних антитіл до фосфоліпідів класу IgG.

### ЛІТЕРАТУРА.

**Bombardier C., Gladman D.D., Urowith M.B., Caron D., Chang C.H.** (1992) Derivation of the SLEDAI. *Arthritis Rheum*, 35: 630–640.

**Font J., Pizcueta P., Ramos-Casals M. et al.** (2000) Increased serum levels of soluble L-selectin (CD62L) in patients with active systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin. Exp. Immunol.*, 119(1): 169–174.

**Garcia-Carrasco M., Pizcueta P., Cervera R. et al.** (2000) Circulating concentrations of soluble L-selectin (CD62L) in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, 59(4): 97–99.

**Giuffrè L., Cordey A.S., Monai N. et al.** (1997) Monocyte Adhesion to Activated Aortic Endothelium: Role of L-Selectin and Heparan Sulfate Proteoglycans. *J. Cell. Biol.*, 136(4): 945–956.

**Hafezi-Moghadam A., Thomas K.L., Prorock A.J., Huo Y., Ley K.** (2001) L-selectin shedding regulates leukocyte recruitment. *J. Exp. Med.*, 193(7): 863–872.

**Ivetic A., Ridley A.J.** (2004) The telling tail of L-selectin. *Biochem. Soc. Trans.*, 32: 1118–1121.

**Liang M.H., Socher S.A., Larson M.G., Schur P.H.** (1989) Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arth. Rheum.*, 32(9): 1107–1118.

**Littler A.J., Buckley C.D., Wordsworth P. et al.** (1997) A distinct profile 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: 164–167.

**Russell A.I., Graham D.S., Chadha S. et al.** (2005) No association between E- and L-selectin genes and SLE: soluble L-selectin levels do correlate with genotype and a subset in SLE. *Genes Immun.*, 6(5): 422–429.

**Sfikakis P.P., Charalambopoulos D., Vaiopoulos G., Mavrikakis M.** (1999) Circulating P- and L-selectin and T-lymphocyte activation and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*, 18(1): 28–32.

**Shimada Y., Hasegawa M., Takehara K., Sato S.** (2001) Elevated serum L-selectin levels and decreased L-selectin expression on CD8<sup>+</sup> lymphocytes in systemic sclerosis. *Clin. Exp. Immunol.*, 124: 474–479.

**Smalley D.M., Ley K.** (2005) L-selectin: mechanisms and physiological significance of ectodomain cleavage. *J. Cell. Mol. Med.*, 9(2): 255–266.

## УРОВЕНЬ РАСТВОРИМОГО L-СЕЛЕКТИНА У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

**С.В. Шевчук**

**Резюме.** *Обследовано 84 пациентов с системной красной волчанкой с разной степенью активности воспалительного процесса. У всех больных определяли содержание суммарных антител к кардиолипину класса IgG, растворимого L-селектина (sCD62L), антител к Д-ДНК, суммарного показателя активности воспалительного процесса SLEDAI и других маркеров активности воспалительного процесса. Установлено, что повышенное содержание sCD62L ассоциируется с повышением активности воспалительного процесса СКВ и коррелирует с индексом SLEDAI, СОЕ, С-реактивного белка и уровнями суммарных антител к фосфолипидам класса IgG.*

**Ключевые слова:** *системная красная волчанка, L-селектин, активность, фосфолипиды.*

## THE LEVEL OF SOLUBLE L-SELECTIN IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

**S.V. Shevchuk**

**Summary.** *84 patients with SLE examined. All patients were measured the level of summary antibody content to IgG class cardiolipin of soluble L-selectin (sCD62L), antibodies to D-DNA summary index of inflammatory process SLE activity and other routine markers. The elevated sCD62L level was found to associate with the activity SLE index increase and to correlate with SLE index, ESR CRP level and summary antibody content to IgG class cardiolipin.*

**Key words:** *systemic lupus erythematosus, activity, phospholipid.*

### Адреса для листування:

Шевчук Сергій Вікторович  
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5  
Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска  
АМН України