

## **Уровни межклеточной молекулы адгезии-1 (icam-1) у пациентов с аутоиммунной офтальмопатией**

В статье представлены результаты оценки уровня растворимой формы межклеточной молекулы адгезии-1 на момент первичного осмотра и через 6 месяцев после завершения курса патогенетической терапии аутоиммунной офтальмопатии у пациентов с аутоиммунной офтальмопатией в зависимости от степени тяжести офтальмопатии, продолжительности офтальмопатии от момента манифестации и курения.

**Ключевые слова:** аутоиммунная офтальмопатия, межклеточная молекула адгезии, степень выраженности офтальмопатии, стаж аутоиммунной офтальмопатии, курение.

Bogomazova E.V

Intercellular adhesion molecule-1 levels (icam-1) at patients with graves' ophthalmopathy  
The article is presents the results of estimation the base-line serum sICAM-1 levels at patients with Graves' ophthalmopathy depending on the degree of expression of ophthalmopathy, duration of ophthalmopathy and smoking among patients with ophthalmopathy and serum sICAM-1 levels at the end of 6 month follow up after complete course of pathogenetic treatment of Graves' ophthalmopathy.

Key words: Graves' ophthalmopathy, intercellular adhesion molecule, the degree of expression of ophthalmopathy, duration of Graves' ophthalmopathy, smoking

Введение

В течение многих лет считали, что аутоиммунная офтальмопатия (АИО) связана с нарушением функции щитовидной железы, однако в настоящее время АИО рассматривается как генетически детерминированное самостоятельное аутоиммунное заболевание [4].

Значительное место в осуществлении целого ряда взаимодействий между иммунокомпетентными клетками соединительной ткани и компонентами экстрацеллюлярного матрикса отводится адгезивным молекулам. Важнейшим регуляторным механизмом реализации воспалительных процессов (в том числе повреждения ретробульбарных тканей при АИО) является межклеточная молекула адгезии ICAM (Intercellular Adhesion Molecules). Семейство ICAM включает 3 вида функционально-гетерогенных молекул: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 [1]. Интерес представляет ICAM-1, которая принимает участие во взаимодействии лейкоцитов и эндотелиальных клеток в очагах воспаления. ICAM-1 существует в двух формах: мембранно-связанной и растворимой (sICAM-1). Neufelder A.E., R.S.Bahn (1993) выявили выраженную экспрессию межклеточной молекулы адгезии -1 в клетках перимизиальной соединительной ткани, прилегающей к волокнам экстраокулярных мышц, в микрососудистых эндотелиальных клетках, в эндотелии кровеносных сосудов большего калибра и в фибробластах всей ретробульбарной ткани[3].

sICAM-1 и другие формы растворимых межклеточных молекул могут быть определены в сыворотке и опубликовано несколько исследований, в которых

пациенты с АИО имели более высокие уровни sICAM-1 в сыворотке крови, по сравнению с пациентами с ДТЗ без АИО или здоровых людей в контрольной группе [7]. В исследовании Neufelder A.E. et al повышение средних сывороточных концентраций sICAM-1 было установлено у всех больных АИО в сочетании с ДТЗ как с наличием гипертиреоза, так и в эутиреоидном состоянии [3].

По мнению исследователей определение уровней sICAM-1 может использоваться как объективный параметр и помочь в клинической практике дифференцировать активную стадию болезни от неактивной фиброзной стадии и таким образом выбрать пациентов, которые могут иметь положительный эффект от иммуносупрессивной терапии [6]. Увеличение уровня sICAM-1 в сыворотке пациентов с ДТЗ до начала клинических проявлений офтальмопатии может быть маркером субклинического воспаления в соединительной ретробульбарной ткани. Уровень sICAM-1 в сыворотке является хорошим параметром активности процесса при прогрессирующей инфильтративной АИО, уменьшение sICAM-1 концентрации у пациентов с прогрессирующей АИО соответствует улучшению клинической картины АИО [9].

Что касается такой вредной привычки, как курение- это фактор риска развития и прогрессирования АИО, что подтверждено многими исследованиями [8, 10]. В исследованиях Bergmann S et al было показано, что концентрация sICAM-1 была достоверно выше у курильщиков по сравнению с некурящими [2].

Таким образом, целью нашей работы явилось определение уровней sICAM-1 в сыворотке крови пациентов с АИО в зависимости от степени тяжести офтальмопатии, продолжительности АИО от момента манифестации и наличия такой вредной привычки как курение.

Материал и методы.

Нами обследована группа пациентов (n=71 человек) с клиническими признаками аутоиммунной офтальмопатии различной степени выраженности. Среди обследованных пациентов большинство составляли лица женского пола - 56 человек (78,87% %), лиц мужского пола было 15 человек (21,13 %). Средний возраст на момент обследования -  $40,73 \pm 1,26$  (16-65) лет. Аутоиммунная офтальмопатия в группе обследуемых ассоциирована с диффузным токсическим зобом у 57 пациентов (80,28%), с аутоиммунным тиреоидитом у 12 пациентов (16,9%), как самостоятельное заболевание у 2 пациентов (2,82%).

Диагноз АИО формулировался по классификации Американской Тиреоидной ассоциации "NOSPECS", подвергнутой последнему пересмотру в 1997 году. Диагноз АИО был верифицирован на основании наличия характерных жалоб различной степени выраженности, объективного осмотра, данных осмотра офтальмолога, КТ орбит.

Контрольную группу составили 25 практически здоровых человек: 11 мужчин и 14 женщин 20-57 лет (средний возраст  $39,75 \pm 2,5$ ).

Всем пациентам с АИО проводили комплексное обследование, включавшее опрос; анамнез заболевания; объективный осмотр; осмотр окулиста с проведением экзофтальмометрии; определение тиреоидного статуса; определение уровней sICAM-1.

Уровни растворимой межклеточной молекулы адгезии (sICAM) определяли с использованием коммерческих наборов "Human sICAM ELISA, BMS 201" фирмы "Bender MedSystems" для количественного определения sICAM в сыворотке крови.

Всем пациентам проводилась коррекция тиреоидного статуса и комплексное лечение АИО, включавшее патогенетическую и симптоматическую терапию.

Результаты исследования обработаны с помощью пакета прикладных программ "Statistica". Данные представлены в виде средних арифметических значений, ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Достоверность различий оценивали по критерию t Стьюдента для независимых выборок, уровень значимости считали достоверным при  $p < 0,05$ .

Результаты и обсуждение.

На первом этапе работы с учетом классификации NOSPECS в зависимости от выраженности проявлений были выделены 3 группы больных: 1-я группа - 12 человек с незначительно выраженной офтальмопатией: класс 1; класс 2- степень о или а; класс 3- степень о или а; 2-я группа - 44 человек с умеренно выраженной офтальмопатией: класс 2 - степень а или б; класс 3- степень а или б; класс 4- степень а; 3-я группа - 15 человек с тяжелой офтальмопатией: класс 2, степень с (2с); класс 3б или 3с; класс 4б или с; класс 5, все степени, класс ба.

В таблице 1 приведены уровни sICAM-1 у пациентов с различной степенью выраженности АИО на момент первичного осмотра и через 6 месяцев после курса комплексного лечения АИО.

Таблица 1

Результаты исследования уровней sICAM-1 у пациентов с АИО до лечения и через 6 месяцев после комплексного лечения АИО

|                           | sICAM -1 (ng/ml), $M \pm m$<br><i>до лечения</i> | sICAM -1 (ng/ml), $M \pm m$<br><i>после лечения</i> |
|---------------------------|--|---|
| Незначительная АИО (n=17) | 80,44 ± 8,08*                                    | 53,41 ± 2,64**                                      |
| Умеренная АИО (n=45)      | 84,91 ± 4,80*                                    | 57,72 ± 2,78 **                                     |
| Тяжелая АИО (n=19)        | 88,91 ± 7,91*                                    | 56,46 ± 4,37**                                      |
| Контроль (n=25)           | 50,79 ± 2,98                                     |   |

\*-  $p < 0,05$  - при сравнении групп с контрольной группой.

\*\* -  $p < 0,05$  - при сравнении группы до и после комплексного лечения АИО.

Из таблицы 1 видно, что уровни sICAM-1 на момент первичного осмотра во всех группах достоверно выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. Однако зависимости между уровнями sICAM-1 и степенью выраженности АИО выявлено не было. Через 6 месяцев после комплексного лечения АИО во всех группах уровни sICAM-1 статистически достоверно уменьшились по сравнению с этой же группой до лечения, и практически не отличались от значений в контрольной группе.

На втором этапе мы выделили 4 группы в зависимости от продолжительности офтальмопатии с момента манифестации: 1-я группа - 19 человек со стажем офтальмопатии до 6 месяцев на момент первичного осмотра; 2-я группа - 25 пациентов с продолжительностью АИО от 6 до 12 месяцев; 3-я группа - 14 человек со стажем АИО от 1 до 3-х лет; 4-я группа - 13 пациентов с продолжительностью АИО более 3-х лет.

В таблице 2 приведены уровни sICAM-1 у пациентов с различным стажем АИО на момент первичного осмотра и через 6 месяцев после курса комплексного лечения АИО.

Таблица 2

Результаты исследования уровней sICAM-1 у пациентов с различным стажем АИО до лечения и через 6 месяцев после комплексного лечения АИО

|                            | sICAM -1 (ng/ml), M ±m<br><i>до лечения</i> | sICAM -1 (ng/ml), M ±m<br><i>после лечения</i> |
|----------------------------|---|--|
| <b>0-6 мес. (n=19)</b>     | <b>87,9 ± 10,5*</b>                         | <b>58,98 ± 5,78**</b>                          |
| <b>6-12 мес.(n=25)</b>     | <b>83,49±4,2*</b>                           | <b>58,39±2,41 **</b>                           |
| <b>1-3 лет (n=14)</b>      | <b>87,56±5,75*</b>                          | <b>54,43±4,38**</b>                            |
| <b>&gt; 3-х лет (n=13)</b> | <b>84,35±7,52*</b>                          | <b>51,00±2,73**</b>                            |
| <b>Контроль (n=25)</b>     | <b>50,79±2,98</b>                           |  |

\*- p<0,05 - при сравнении групп с контрольной группой.

\*\* - p< 0,05 - при сравнении группы до и после комплексного лечения АИО

Из таблицы 2 видно, что уровни sICAM-1 на момент первичного осмотра во всех группах достоверно выше (p<0,05) по сравнению с контрольной группой. При сравнении групп между собой не было отмечено достоверных различий в уровнях sICAM-1, что косвенным образом свидетельствует об активности иммунологических процессов у пациентов с различным стажем АИО. Через 6 месяцев после комплексного лечения АИО отмечено достоверное снижение уровней sICAM-1 во всех группах. Не было отмечено достоверных различий в уровнях sICAM-1 у пациентов всех групп по сравнению с контрольной группой через 6 месяцев после комплексного лечения АИО. Этот факт может свидетельствовать о возможном ожидании позитивного эффекта от патогенетического лечения АИО у пациентов не только с небольшой длительностью АИО, но и у пациентов с длительным стажем АИО. Однако необходимо уточнить, что позитивный эффект мы можем ожидать только при активной стадии процесса.

На следующем этапе мы проанализировали уровни sICAM-1 у курящих и не курящих. Было выделено 2 группы в зависимости от наличия такой вредной привычки, как курение: 1-я группа - 43 человек - не курящие; 2-я группа - 37 человек - курящие.

В таблице 3 приведены уровни sICAM-1 у курящих и некурящих пациентов с АИО момент первичного осмотра и через 6 месяцев после курса комплексного лечения АИО.

Таблица 3

Результаты исследования уровней sICAM-1 у курящих и некурящих пациентов с АИО до лечения и через 6 месяцев после комплексного лечения АИО

|                         | sICAM -1 (ng/ml), M ±m<br><i>до лечения</i> | sICAM -1 (ng/ml), M ±m<br><i>после лечения</i> |
|-------------------------|---|--|
| <b>Некурящие (n=43)</b> | <b>81,27 ± 4,43*</b>                        | <b>55,96 ± 5,87**</b>                          |
| <b>Курящие (n=37)</b>   | <b>91,79±5,64*,^</b>                        | <b>57,13±2,74 **</b>                           |
| <b>Контроль (n=25)</b>  | <b>50,79±2,98</b>                           |  |

\*- p<0,05 - при сравнении групп с контрольной группой.

\*\* - p< 0,05 - при сравнении группы до и после комплексного лечения АИО.

^- p< 0,05- при сравнении 1-й и 2-й группы.

Из таблицы 3 видно, что уровни sICAM-1 на момент первичного осмотра в группах достоверно выше (p<0,05) по сравнению с контрольной группой. В группе

курящих уровни sICAM-1 были достоверно выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой не курящих. Через 6 месяцев после курса патогенетического лечения АИО уровни sICAM-1 достоверно снизились во всех группах.

Резюмируя изложенное выше, можно сделать выводы:

1. Не выявлена зависимость между уровнями sICAM-1 и степенью выраженности АИО.

2. Положительный эффект от патогенетического лечения у лиц с активной стадией АИО регистрировался независимо от стажа заболевания.

3. В группе курящих уровни sICAM-1 достоверно выше по сравнению с группой не курящих.

1. Родионова Т.И. Роль растворимой формы межклеточной молекулы адгезии ICAM-1 в ранней диагностике и оценке эффективности терапии аутоиммунной офтальмопатии у больных диффузным токсическим зобом / Т.И.Родионова, М.Ю. Ледванов // Проблемы эндокринологии.-1998.-Т 44, № 3.-С. 16-19.

2. Even moderate cigarette smoking influences the pattern of circulating monocytes and the concentration of sICAM-1 / S.Bergmann, R.Siekmeier, C.Mix, W.Jaross // Respir. Physiol.- 1998.-Vol.11,№3.-P.269-275.

3. Heufelder A.E. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in sera of patients with Graves' ophthalmopathy and thyroid diseases / A.E.Heufelder, R.S.Bahn // Clin. Exp. Immunol.- 1993.- Vol.92, №2.-P.296-302.

4. Prabhakar B.S. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy / B.S. Prabhakar, R.S. Bahn, T.J. Smith // Endocrine Reviews.-2003.- Vol.24, №6.-P.802-835.

5. Serum L-selectin and ICAM-1 in patients with Graves' ophthalmopathy during treatment with corticosteroids / J.Mysliwicz, A.Kretowski, M.Szelachowska et al // Immunol. Lett.- 2001.-Vol.78,№3.-P.123-126.

6. Smoking and disease severity are independent determinants of serum adhesion molecule levels in Graves' ophthalmopathy / I.M.Wakelkamp, M.N.Gerding, J.W.van der Meer et al // Clin. Exp. Immunol.- 2002.-Vol.127,№2.-P.316-320.

7. Soluble intercellular adhesion molecule-1 concentrations in patients with subacute thyroiditis and in patients with Graves' disease with or without ophthalmopathy / M.Ozata, E.Bolu, A.Sengul et al // Endocr. J.- 1996.-Vol.43,№5.-P.517-525.

8. The effect of cigarette smoke constituents on the expression of HLA-DR in orbital fibroblasts derived from patients with Graves ophthalmopathy / W.P.Mack, G.O.Stasior, H.J.Cao et al // Ophthal Plast Reconstr Surg.- 1999.-Vol.15,№4.-P.260-271.

9. Usefulness of soluble ICAM-1 measurements for the evaluation of the disease activity and efficiency of therapy in patients with infiltrative Graves' ophthalmopathy / G.Kulig, K.Pilarska, J. Kulig et al // Pol. Arch. Med. Wewn.- 2002.-Vol.108,№6.-P.1161-1169.

10. Prummel M.F. Smoking and risk Graves' disease / M.F. Prummel, W.M. Wiersinga // JAMA. - 1993. - Vol.269, №4. - P.479-482.