

Способи визначення ендотеліальної дисфункції у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД

С.Р. МЕЛЕНКО, В.Д. СОРОХАН

м. Чернівці

ВІЛ-інфекція/СНІД і досі залишається глобальною проблемою. При ВІЛ-інфекції виникає ендотеліальна дисфункція, що проявляється виділенням різних біологічно активних речовин у системний кровоток. Однією з таких речовин є фактор Віллебранда, концентрація якого на різних стадіях захворювання зростає.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, фактор Віллебранда, ендотеліальна дисфункція

Епідеміологічна ситуація стосовно захворюваності на ВІЛ-інфекцію/СНІД залишається неблагополучною. Більша частина захворюваності припадає на країни, що розвиваються [2]. І у більшості пострадянських республік, починаючи з 90-х років минулого століття, відзначається стійке зростання захворюваності [1]. За темпами приросту захворюваності Україна займає одне з провідних місць в Європі [2].

Останнім часом особливу увагу науковців привертає роль ендотелію у патогенезі ВІЛ-інфекції. Відомо, що ендотеліальні клітини (ЕК) утворюють внутрішню вистилку судин організму, утворюючи фізіологічний бар'єр між тканинами та кров'ю. Ендотеліальна система розглядається як самостійний активний орган, що забезпечує гомеостаз судинної стінки і є важливим бар'єром на шляху поширення та розвитку інфекції [9, 10].

Ендотеліальні клітини бувають різних фенотипів як в судинах різних органів, так і в межах одного органа [4]. Крім морфологічної гетерогенності ендотелію в судинах різних органів, існує і деяка різниця в наборі біологічно активних речовин, які утворюються в ЕК. Водночас, є докази, що функціональна гетерогенність ендотелію не є фіксованою, а залежить від сигналів із навколишніх тканин [7].

Ендотелій морфологічно та функціонально пристосований діяти до потреб тканин, які він вистилає. У відповідь на сигнали оточуючого середовища, особливо цитокінів, в ЕК відбуваються глибокі зміни в експресії генів і функції, завдяки яким ендотелій бере активну участь у процесах запалення, імунних та гемостатичних реакціях [8].

Отже, ендотеліальний бар'єр є динамічною, змінною системою, яка місцево реагує на різноманітні подразники як з боку крові, так і з боку сусідніх клітин і тканин і, таким чином, бере активну участь в патофізіологічних змінах даної ділянки судинної системи [6].

Ендотелій продукує широкий спектр біологічно активних речовин, окремі з яких мають схильність до накопичення та виділяються при

активації або пошкодженні ендотелію (фактор Віллебранда, Е-селектин, тканинний активатор плазміногену). Синтез деяких факторів в нормальних умовах майже не відбувається, але різко збільшується при активації ендотелію (ендотелій-1, ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин, інгібітор активатора плазміногену). Фактори, які є мембранними білками (рецепторами) ендотелію (тромбомодулін, рецептор протеїну С) виділяються у кров при пошкодженні ендотелію [4].

Нині під поняттям ендотеліальної дисфункції (ЕД) розуміють стан активації та пошкодження ендотеліальних клітин, що є взаємопов'язаними процесами. Активація виникає як фізіологічна реакція, проте вона може призводити до ЕД з пошкодженням клітин, результатом обох процесів також може бути апоптоз ендотеліоцитів [5].

У світовій літературі термін ЕД традиційно застосовувався при описі патофізіологічних механізмів розвитку атеросклерозу та інших захворювань серцево-судинної системи [12, 13]. Проте з часом спектр захворювань, при яких було доведено патогенетичну роль ураження ендотелію розширювався, сюди включались хвороби як неінфекційної, так і інфекційної (цитомегаловірусна інфекція, ВІЛ-інфекція, гарячка Ебола та Марбург, рикетсіози, лептоспіроз) природи [11].

Втрата ендотелієм здатності до виконання своїх нормальних функцій може бути наслідком дії ряду патологічних чинників і проявляється у неадекватному утворенні в ендотеліюцитах біологічно активних речовин [10].

Зважаючи на недостатнє висвітлення в доступній світовій літературі питання взаємозв'язку маркерів активації та ураження ендотелію з проявами ВІЛ-інфекції, метою дослідження стало вивчення вмісту фактора Віллебранда у крові хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД, його зміни залежно від клінічної стадії, особливостей перебігу захворювання та кореляція з показниками стану клітинної ланки системного імунітету.

Матеріали і методи

З метою вивчення ендотеліальної дисфункції на фоні ВІЛ-інфікування обстежили 60 хворих (30 чоловіків і 30 жінок) віком від 19 до 44 років. 23 особи (38,3%) перебували у I клінічній стадії ВІЛ-інфекції, 3 (5%) – у II, 25 (41,7%) – у III і 9 (15%) – у IV стадії (термінальній). Хворі з I і II клінічною стадією ВІЛ-інфекції були об'єднані в першу, а з III і IV – відповідно в другу досліджувані групи. Антиретровірусну терапію хворі не отримували.

Групу порівняння склали 20 здорових осіб, які за статтю й віком були цілком зіставні з представниками досліджуваних груп.

Клініка ВІЛ-інфекції/СНІДу в більшості залишалася класичною і характеризувалася на I і II клінічних стадіях безсимптомним перебігом. Проте у 34,6% пацієнтів на фоні підвищення температури тіла до субфебрильних цифр спостерігалась лімфаденопатія, яка тривала понад

3 місяці. Грипоподібний синдром мав місце у 5 (19,2%) хворих. У 6 пацієнтів (23,1%) спостерігалася помірна немотивована втрата ваги тіла протягом 6 місяців до 10% маси. У 12 хворих (46,2%) виникла немотивована хронічна діарея тривалістю понад 1 місяць, з частотою понад два рази на день. Також у 50% пацієнтів приєднувалися супутні захворювання, що зумовлювали відповідну клінічну картину.

На III-IV клінічних стадіях приєднання опортуністичних інфекцій спостерігалось у 29 (85,3%) хворих, при цьому переважали випадки вірусного гепатиту С (в 11 пацієнтів (32,4%)).

Для визначення фактора Віллебранда кров забирали натще в пробірки з 3,8% розчином натрію цитрату, центрифугували при 3000 об./хв. Протягом 10 хв для відділення плазми, отримані зразки зберігались при температурі -20°C до проведення аналізу. Фактор Віллебранда визначали імуноферментним методом з використанням тест-системи виробництва фірми Shield Diagnostics (Велика Британія). Вміст фактора Віллебранда розраховували у відсотках від стандартної проби за калібровочною кривою. Нормальні межі активності фактора Віллебранда становлять $(163,80 \pm 6,33)\%$, що підтверджено в наших дослідженнях.

Статистичний аналіз одержаних показників проводили з використанням критерію Стьюдента та лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона. Значення $P \leq 0,05$ вважали статистично достовірним.

Результати дослідження та їх обговорення

Концентрація фактора Віллебранда суттєво змінювалася у хворих першої – $(201,80 \pm 4,29)\%$ і другої досліджуваної групи – $(219,05 \pm 2,68)\%$, значно перевищуючи рівень здорових осіб – $(163,80 \pm 6,33)\%$ ($P < 0,02$, табл. 1).

Таблиця 1

Показники фактора Віллебранда у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД ($M \pm m$)

Показник	Група		
	Контрольна (здорові особи), n=20	Перша (I і II клінічні стадії ВІЛ- інфекції/СНІДу), n=26	Друга (III і IV клінічні стадії ВІЛ- інфекції/СНІДу), n=34
Фактор Віллебранда, %	$163,80 \pm 6,33$	$201,80 \pm 4,29$	$219,05 \pm 2,68$
$P_{I-контр}$		$< 0,02$	
$P_{II-контр}$			$< 0,02$
P_{II-I}			$< 0,05$

При цьому в міру прогресування імунodefіциту концентрація зазначеного показника достовірно зростала ($P_{II-I} < 0,05$, табл. 2).

Таблиця 2

**Деякі імунологічні показники у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД
($M \pm m$)**

Показник	Група		
	Контрольна (здорові особи), n=20	Перша (I і II клінічні стадії ВІЛ- інфекції/СНІДу), n=26	Друга (III і IV клінічні стадії ВІЛ- інфекції/СНІДу), n=34
T-help, абс	410–1590*	379,96±31,03	212,76±22,94
P_{II-I}			<0,05
T-help,%	31–60*	24,92±1,19	15,56±1,13
P_{II-I}			<0,005

Встановили середню обернену кореляцію між кількістю Т-лімфоцитів/хелперів і між кількістю Т-лімфоцитів/хелперів і концентрацією фактора Віллебранда ($r = -0,43 \dots -0,68$).

Підвищений рівень фактора Віллебранда в обстежених пацієнтів, очевидно, є наслідком порушення структури кровоносної системи організму, зважаючи на здатність ВІЛ спричиняти безпосереднє ураження ендотелію.

Отже, отримані дані підтверджують гіпотезу про розвиток ендотеліальної дисфункції при ВІЛ-інфекції/СНІДі та повніше висвітлюють її патогенез і диктують необхідність клінічної апробації ефективності ендотеліопротекторів у комплексній терапії.

Висновки

1. ВІЛ-інфекція/СНІД супроводжується дисфункцією ендотелію, про що свідчить істотне збільшення у сироватці крові хворих вмісту фактора Віллебранда.

2. Концентрація фактора Віллебранда в сироватці крові хворих у III–IV стадіях ВІЛ-інфекції/СНІДу значно більша, ніж в I–II стадіях.

3. ВІЛ-інфекція/СНІД супроводжується зменшенням кількості лейкоцитів, Т-лімфоцитів і Т-лімфоцитів/хелперів у периферичній крові.

4. Встановлено обернену кореляцію між кількістю Т-лімфоцитів-CD4 і вмістом фактора Віллебранда ($r = -0,88 \dots -0,43$).

5. Розвиток ендотеліальної дисфункції при ВІЛ-інфекції/СНІДі диктує необхідність клінічної апробації ефективності ендотеліопротекторів у комплексній терапії.

Література

1. Белозеров К.С. ВИЧ-инфекция. 2-е изд. / К.С. Белозеров, Е.И. Змушко // СПб.: Питер, 2002.
2. ВІЛ-інфекція в Україні // Інформаційний бюлетень МОЗ України. – К., 2008. – 45 с.
3. Гражданов Н.П. ВИЧ-инфекция: Актуальные вопросы клиники, диагностики, эпидемиологии, профилактики / Н.П. Гражданов, Л.С. Бондарев. – Донецк, 1994. – 149 с.
4. Физиология и патофизиология эндотелия / Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. // В кн.: Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. – СПб.: Изд-во СПб. ГМУ, 2003. – С. 4–38.
5. Blann A.D. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? / A.D. Blann // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2000. – V. 11, № 7. – P. 623–630.
6. Cines D.B. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular-disorders / D.B. Cines, E.S. Pollak, C.A. Buck [et al.] // Blood. – 1998. – V. 91, № 10. – P. 3527–3561.
7. Gerritsen M.E. Functional heterogeneity of vascular endothelial cells / M.E. Gerritsen // Biochem. Pharmacol. – 1987. – V. 36, № 7. – P. 2701–2711.
8. Mantovani A. Cytokine regulation of endothelial cell function / A. Mantovani, F. Bussolino, E. Dejana // The FASEB Journal. – 1992. – V. 6. – P. 2591–2599.
9. McGill S.N. Endothelial cells: role in infection and inflammation / S.N. McGill, N.A. Ahmed, N.V. Christou // World J. Surg. – 1998. – V. 22, № 2 – P. 171–178.
10. Mechanisms regulating endothelial cell barrier function / T. Stevens, G.N. Garcia, M. Shasby [et al.] // Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol. – 2000. – V. 279, № 3. – P. 419–422.
11. Ramesh K.V. Endothelial dysfunction: many ways to correct-trends that promise / K.V. Ramesh, K.A. Shenoy // Indian Journal of Pharmacology. – 2003. – V. 35. – P. 73–82.
12. Uscher T.F. Biology of the Endothelium / T.F. Uscher, M. Barton // Clin. Cardiol. – 1997. – V. 20 (Suppl. II). – P. II-3–II-10.
13. Vogel A.R. Heads and Hearts. The Endothelial Connection / A.R. Vogel // Circulation. – 2003. – V. 107. – P. 2766.

Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с ВИЧ/СПИД

С.Р. МЕЛЕНКО, В.Д. СОРОХАН

ВИЧ-инфекция/СПИД до сих пор остается глобальной проблемой. При ВИЧ-инфекции возникает эндотелиальная дисфункция, которая проявляется выделением различных биологически активных веществ в системный кровоток. Одно из таких веществ – фактор Виллебранда, концентрация которого на разных стадиях заболевания растет.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, фактор Виллебранда, эндотелиальная дисфункция

Von Willebrand factor as a marker of endothelium dysfunction on patients with HIV/AIDS

S.R. MELENKO, V.D. SOROKHAN

HIV/AIDS is a global problem. Patients with HIV have endothelium dysfunction. It is characterized by high concentration of bioactive substances in the blood plasma. One of these substances is a von Willebrand factor (vWF). The concentration of this substance varies during the different stages of disease.

Key words: HIV, von Willebrand factor, endothelium dysfunction