

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

CD40 ЛИГАНД У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Шевченко О.П., Природова О.Ф., Орлова О.В., Шевченко А.О.

Российский государственный медицинский университет, кафедра кардиологии ФУВ; Клиническая больница управления делами Президента РФ; НИИ Трансплантологии и искусственных органов, Москва

Резюме

Изучены уровни растворимого CD40L (sCD40L) и других маркеров воспаления и тромбообразования у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа и без него.

Обследованы 56 больных с различными формами ИБС и 10 здоровых лиц. У 12 больных был диагностирован СД 2 типа. У всех обследованных лиц измерены уровни высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), фибриногена, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А), растворимых сосудисто-клеточных молекул адгезии-1 (sVCAM-1) и sCD40L.

Уровни sCD40L в группе больных ИБС в сочетании с СД 2 типа (группа I, n=12) были достоверно выше, чем в группе больных ИБС без СД (группа II, n=44) и группе контроля ($3,07 \pm 2,03$ нг/мл; $1,72 \pm 1,54$ нг/мл и $1,05 \pm 1,07$ нг/мл соответственно; $p < 0,05$), при этом группы I и II достоверно не различались по содержанию других маркеров. Не выявлено достоверного различия в концентрациях sCD40L между группами больных с различными формами ИБС. Из факторов сердечно-сосудистого риска достоверная корреляция уровней sCD40L отмечалась с содержанием триглицеридов в плазме ($p = 0,028$; $r = -0,301$).

Больные ИБС в сочетании с СД 2 типа имеют достоверно более высокие уровни sCD40L в плазме крови по сравнению с больными ИБС без СД и здоровыми лицами, не зависящие от формы ИБС и основных факторов сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет типа 2, маркеры воспаления и тромбообразования.

В последние годы появляется все больше данных, свидетельствующих о связи воспаления и тромбообразования в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Системы воспаления и коагуляции находятся в тесном двустороннем взаимодействии, при котором не только процесс воспаления сопровождается активацией свертывания крови, но и запуск коагуляции ведет к усилению воспалительных реакций [5].

У больных сахарным диабетом (СД) 2 типа отмечается повышенная склонность к тромбообразованию [12]. Гиперинсулинемия увеличивает способность тромбоцитов к агрегации, в крови повышаются концентрации фибриногена и фактора Виллебранда и усиливается прокоагуляционная активность тромбина. При этом отмечается снижение активности первичных антикоагулянтов и подавление фибринолиза. Кроме того, сравнительно недавно было показано, что в патогенезе некоторых нарушений углеводного обмена у взрослых важную роль играет воспаление. Это подтверждается наличием повышенных уровней провоспалительных медиаторов в крови больных СД [8]. Таким образом, при СД можно наблюдать изменения показателей крови, связанные как с воспалением, так и с тромбообразованием.

Исследования нового медиатора воспаления и

тромбообразования CD40 лиганда (CD40L) выявили его важную роль в инициации и прогрессировании атеросклероза, а также в развитии тромботических осложнений. Однако, до сих пор мало известно о функционировании системы CD40/CD40L и концентрациях CD40L у больных с нарушениями углеводного обмена.

Целью нашего исследования было изучить уровни растворимого CD40L (sCD40L) и некоторых других маркеров воспаления и тромбообразования у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с СД 2 типа и без него.

Материал и методы

Под наблюдением находились 56 больных ИБС в возрасте от 49 до 78 лет (средний возраст — $64,07 \pm 7,59$ лет), последовательно госпитализированные в кардиологическое отделение клинической больницы Управления делами Президента РФ. Критериями включения были наличие у больных стабильной стенокардии напряжения (СН) I-III ФК по классификации NYHA, нестабильной стенокардии (НС) II-III В стадий по классификации Браунвальда или инфаркта миокарда (ИМ). Для контроля в исследование были включены 10 здоровых лиц в возрасте от 24 до 58 лет

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика групп больных ИБС в сочетании с СД типа 2 и без него и лиц контрольной группы

Параметры	Группа I; ИБС с СД (n=12)	Группа II; ИБС без СД (n=44)	Группа III; контроль (n=10)	p
ССН/НС/ИМ**	6/3/3 (50/25/25%)	18/16/10 (41/36/23%)	0/0/0	pI,III±0,001; pII,III±0,001
Возраст*, годы	66,75±7,57	63,34±7,51	38,3±11,19	pI,III ±0,001; pII,III ±0,001
Пол, (мужчины/женщины)	6/6 (50/50%)	23/21 (52/48%)	3/7 (30/70%)	НД
Артериальная гипертензия**	11 (92%)	35 (80%)	0	pI,III ±0,001; pII,III ±0,001
Индекс массы тела*	28,85±5,58	28,46±4,01	23,36±3,57	pI,III =0,014; pII,III ±0,001
Курильщики**	6 (50%)	18 (41%)	0	pI,III =0,032; pII,III =0,035
ОХс*, ммоль/л	6,13±1,04	7,01±1,48	5,46±0,27	pII,III =0,002
ХсЛПНП*, ммоль/л	3,43±0,91	4,36±1,14	3,27±0,43	pI,II=0,012; pII,III =0,005
ХсЛПВП*, ммоль/л	1,34±0,2	1,24±0,34	1,69±0,43	pI,III =0,020; pII,III <0,001
ТГ**, ммоль/л	2,28±1,23	2,38±1,14	1,61±0,27	pII,III =0,040

Примечание:* - среднее значение ± стандартное отклонение; ** - количество пациентов; ССН – стабильная стенокардия напряжения; НС – нестабильная стенокардия; ИМ – инфаркт миокарда.

(средний возраст – 38,3±11,19 лет). Среди всех больных ИБС у 12 пациентов до настоящей госпитализации был установлен и документирован СД 2 типа. Для исключения СД и нарушения толерантности к глюкозе больным ИБС без диагностированного СД и лицам контрольной группы проводили стандартный тест толерантности к глюкозе. В исследование не включали пациентов с острыми или обострением хронических инфекционных, воспалительных и аутоиммунных заболеваний; с лихорадкой выше 38°C; тяжелыми поражениями печени и/или почек (содержание креатинина в крови >3 мг/дл); декомпенсированным СД; выраженной сердечной недостаточностью (фракция выброса левого желудочка <30%); неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ).

У всех лиц, включенных в исследование, был собран анамнез, проведено объективное обследование. Всем обследованным были выполнены стандартные лабораторные анализы (общий анализ крови, глюкоза натощак, креатинин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза) и проведены инструментальные методы исследования (электрокардиография в 12 отведениях, эхокардиография, проба с физической нагрузкой). Также у больных ИБС и лиц контрольной группы были определены уровни липидов крови (общий холестерин (ОХс), холестерин липопротеинов низкой плотности (Хс ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (Хс ЛПВП), триглицериды (ТГ)); высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), фибриногена, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А), растворимых сосудисто-клеточных молекул адгезии-1 (sVCAM-1) и sCD40L. Кровь для исследования брали утром натощак из периферической вены не позже, чем через 10 суток после госпитализации больных, собирали в одноразовые пробирки с добавлением 1 мл цитрата натрия и центрифугировали в течение 10 минут при 2000

оборотах при температуре 20°C. Полученную плазму отделяли от клеточного осадка и замораживали. Образцы плазмы хранили при температуре -20 °C. Лабораторный анализ выполняли в течение последующих нескольких дней. Определение уровней sCD40L производили с помощью теста ELISA «Bender MedSystems» (США) иммуноферментным методом с использованием анти-sCD40L моноклональных антител. Чувствительность метода составляла 0,005 нг/мл. Уровни вчСРБ определяли иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением с помощью наборов реагентов «Sclavo Diagnostics» (Италия). Концентрации фибриногена, ФНО-α, РАРР-А и sVCAM-1 были определены с помощью высокочувствительных методов иммуноферментного анализа. Содержание ОХс, ХсЛПНП, ХсЛПВП и ТГ измеряли рутинным ферментным методом.

Полученные данные были обработаны с помощью статистической программы SPSS 11.5 Inc. (LEAD Technologies Inc., США). При анализе результатов исследования использовали методы описательной статистики: вычисление среднего арифметического, стандартного отклонения, описание распределения значений уровней sCD40L с помощью медианы и перцентилей. Достоверность различий количественных признаков определяли по t-критерию Стьюдента, а достоверность различий непараметрических показателей – при помощи критерия χ^2 . Для оценки корреляционной связи между количественными признаками использовали метод линейной регрессии и корреляции, а для порядковых признаков рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. В качестве показателя достоверности использовали значение $p < 0,05$.

Результаты

Больные ИБС были разделены на 2 группы: группа I – больные ИБС в сочетании с СД 2 типа (n=12),

Таблица 2

Уровни sCD40L и других исследуемых маркеров в группах больных ИБС в сочетании с СД типа 2 и без него и в контрольной группе

Маркеры; максимальное-минимальное значения	Группа I; ИБС с СД (n=12)	Группа II; ИБС без СД (n=44)	Группа III; контроль (n=10)	p
ВчСРБ*, мг/л; 1,4 – 20 мг/л	5,08±3,82	5,62±3,77	2,89±1,25	pII,III =0,031
Фибриноген*, г/л; 2,6 – 11 г/л	3,78±0,73	4,00±1,41	2,9±0,93	pI,III =0,021; pII,III =0,023
ФНО-α*, пг/мл; 8 – 80 пг/мл	17,2±12,83	27,48±16,7	13,76±9,34	НД
РАРР-А*, мМЕ/л; 0,005 – 0,38 мМЕ/л	0,14±0,08	0,136±0,09	0,05±0,03	pI,III =0,003; pII,III =0,005
sVCAM-1*, нг/мл; 150 – 2000 нг/мл	493,75±339,3	674,1±456,0	437,5±229,8	НД
sCD40L*, нг/мл; 0,25 – 9,0 нг/мл	3,07±2,03	1,72±1,54	1,05±1,07	pI,II =0,015; pI,III =0,026;

Примечание: * – среднее значение ± стандартное отклонение; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ФНО-α – фактор некроза опухоли – α; РАРР-А – ассоциированный с беременностью плазменный протеин А; sVCAM-1 – растворимая сосудисто-клеточная молекула адгезии-1; sCD40L – растворимый CD40 лиганд.

группа II – больные ИБС без СД 2 типа (n=44). Контрольную группу (группа III) составили 10 здоровых лиц. Группы I и II достоверно не различались по количеству больных с различными формами ИБС, по основным факторам сердечно-сосудистого риска (возрасту, полу, наличию АГ, индексу массы тела (ИМТ), курению) и принимаемой медикаментозной терапии (кроме инсулина и сахароснижающих препаратов, которые назначались только больным с СД 2 типа). Среди показателей липидного обмена отмечалось небольшое, но достоверное увеличение уровня ХсЛПНП у больных ИБС без СД 2 типа. Лица контрольной группы были моложе, имели достоверно меньший ИМТ, не курили и не получали медикаментозной терапии. Кроме того, уровень ОХс, ХсЛПНП и ТГ у здоровых лиц был достоверно ниже, чем у пациентов с ИБС без СД, а содержание ХсЛПВП – достоверно выше по сравнению с обеими группами больных ИБС. Клинико-лабораторная характеристика обследованных больных ИБС и лиц контрольной группы представлена в табл. 1.

У всех включенных в исследование лиц в плазме крови были измерены уровни sCD40L. Минимальное значение составило – 0,25 нг/мл, максимальное – 9,0 нг/мл, верхней границе 25-го перцентиля распределения значений уровней sCD40L соответствовало 0,79 нг/мл, 50-го перцентиля (медианы распределения) – 1,5 нг/мл, 75-го перцентиля – 2,5 нг/мл. У больных ИБС и лиц контрольной группы были измерены плазменные концентрации вчСРБ (от 1,4 до 20 мг/л), фибриногена (от 2,6 до 11 г/л), ФНО-α (от 8 до 80 пг/мл), РАРР-А (от 0,005 до 0,38 мМЕ/л) и sVCAM-1 (от 150 до 2000 нг/мл). Лица контрольной группы имели достоверно меньшие уровни фибриногена и РАРР-А в плазме крови по сравнению с обеими группами больных ИБС, низкий уровень вчСРБ по сравнению с больными ИБС без СД и более низкую концентрацию sCD40L по сравнению с больными ИБС в сочетании с СД 2 типа. Мы не выявили достоверных различий в концентрациях ФНО-α и sVCAM-1 в плазме крови между лицами трех групп. Единственным лабо-

раторным показателем, по которому достоверно различались группы I и II, был sCD40L. Его уровни у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа были достоверно выше, чем у больных ИБС без СД и лиц контрольной группы (3,07±2,03 нг/мл; 1,72±1,54 нг/мл и 1,05±1,07 нг/мл соответственно; p<0,05). Концентрации sCD40L у больных ИБС без СД и группы относительно здоровых лиц достоверно не различались (рис.1). Средние значения уровней исследуемых маркеров в группах больных ИБС и в контрольной группе представлены в табл. 2.

Для того, чтобы определить, зависят ли плазменные концентрации sCD40L от формы ИБС, мы сравнили уровни изучаемого маркера у больных с различными формами ИБС отдельно в группе I и группе II. Среди пациентов с ИБС без СД в подгруппах больных ССН (n=18), НС (n=16) и ИМ (n=10) уровни sCD40L были 1,6±1,6 нг/мл; 1,93±1,44 нг/мл и 1,62±1,7 нг/мл соответственно и достоверно не различались при сравнении друг с другом и с концентрациями маркера у лиц контрольной группы. В группе больных ИБС с СД 2 типа различия в значениях sCD40L между подгруппами пациентов с ССН (n=6), НС (n=3) и ИМ (n=3) также оказались статистически недостоверными (2,35±1,08 нг/мл; 3,23±2,0 нг/мл и 4,1±3,35 нг/мл соответственно). Однако они достоверно отличались от уровней исследуемого показателя у здоровых лиц (p<0,05 для любой подгруппы) (рис. 2).

Корреляционный анализ зависимости уровней sCD40L от основных факторов сердечно-сосудистого риска и плазменных концентраций исследуемых маркеров среди всех больных ИБС не выявил статистически достоверной связи содержания sCD40L в плазме крови с возрастом пациентов, полом, наличием АГ, ИМТ и приверженностью пациентов к табакокурению. Не было выявлено зависимости между уровнями sCD40L и содержанием глюкозы натощак в крови. Среди показателей липидного спектра отмечалась достоверная отрицательная корреляция концентраций sCD40L с уровнями ТГ (p=0,028; r=-0,301)

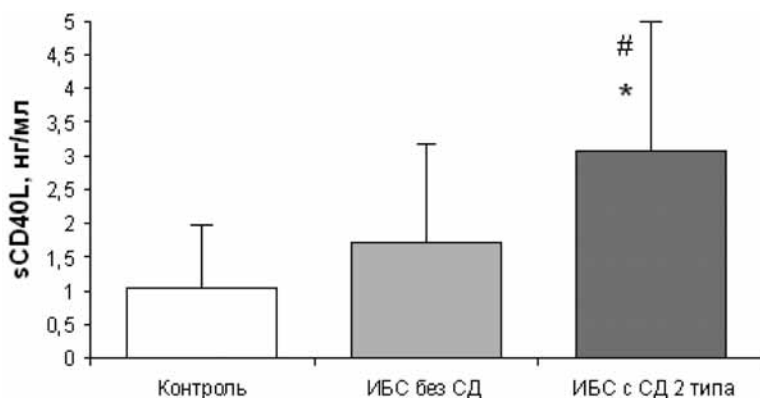


Рис. 1. Уровни sCD40L у больных ИБС в сочетании с СД типа 2 и без него и контрольной группы.

Примечание: # – $p=0,026$ при сравнении с контрольной группой; * – $p=0,003$ при сравнении с группой ИБС без СД.

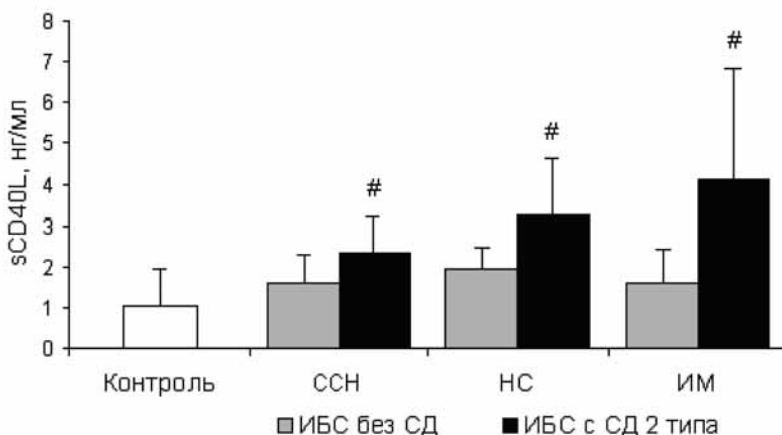


Рис. 2. Уровни sCD40L у больных с различными формами ИБС с СД 2 типа, без СД и лиц контрольной группы.

Примечание: # – $p<0,05$ при сравнении с группой контроля; CSN – стабильная стенокардия напряжения; NS – нестабильная стенокардия; IM – инфаркт миокарда.

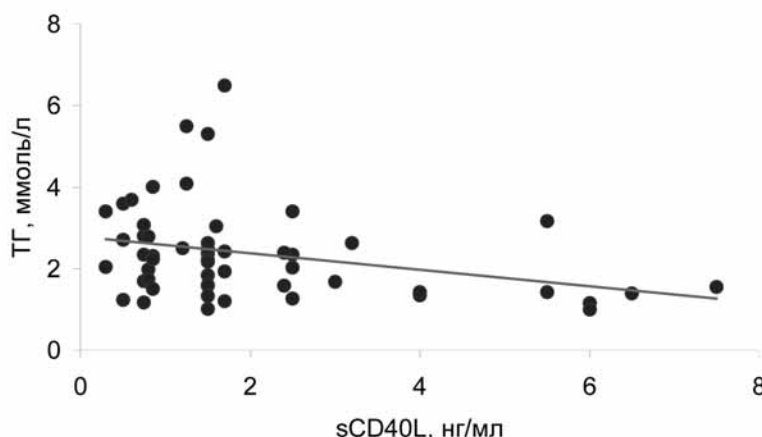


Рис. 3. Корреляция уровней sCD40L с уровнями ТГ для всех больных ИБС.

Примечание: $n=56$; $p=0,028$; $r=-0,301$; ТГ – триглицериды.

(рис. 3). Значения sCD40L не коррелировали с содержанием острофазовых белков (вч СРБ и фибриногена), цитокина ФНО- α и адгезивных молекул sVCAM-1. Связь уровней sCD40L с концентрацией в плазме крови PAPP-A носила характер тенденции ($p=0,058$; $r=0,263$).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что больные ИБС в сочетании с СД 2 типа имеют достоверно более высокие уровни sCD40L по сравнению с больными ИБС без СД и практически здоровыми лицами. Различия в концентрациях sCD40L у больных ИБС без СД и контрольной группы были не достоверными. Уровни других провоспалительных и протромботических маркеров (вч СРБ, фибриногена, ФНО- α , PAPP-A и sVCAM-1) достоверно не различались у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа и без него. По сравнению с обеими группами больных ИБС лица контрольной группы имели достоверно меньшие концентрации фибриногена и PAPP-A в плазме крови. Плазменные концентрации sCD40L не зависели от формы ИБС, основных факторов сердечно-сосудистого риска и большинства лабораторных показателей. Достоверная отрицательная корреляция уровней sCD40L была обнаружена с уровнями ТГ. Корреляционная зависимость sCD40L от уровня PAPP-A в плазме крови носила характер тенденции.

CD40L является трансмембранным гликопротеином семейства факторов некроза опухоли, имеет массу 39 kDa и состоит из 261 аминокислоты. Он, как и его рецептор CD40, экспрессируется различными типами клеток, в том числе и клетками атеросклеротической бляшки – эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками, моноцитами/макрофагами, Т-лимфоцитами [9, 10]. В кровотоке CD40L находится в виде растворимого фрагмента soluble CD40L, основным источником которого считаются активированные тромбоциты. Было выявлено, что система CD40/CD40L играет важную роль в активации этих клеток [2]. Поэтому в настоящее время повышенный уровень sCD40L в плазме крови может рассматриваться как маркер тромбофилических состояний.

Провоспалительные свойства системы CD40/CD40L обусловлены увеличением

синтеза молекул клеточной адгезии и различных хемокинов, усилением экспрессии тканевого фактора, а также матриксных металлопротеиназ, ведущим к нестабильности атеросклеротической бляшки [2, 10]. Кроме того, взаимодействие sCD40L со своим рецептором, вероятно, способствует образованию тромбоцитарно-нейтрофильных агрегатов, являющихся одним из связующих звеньев между процессами воспаления и тромбообразования [3]. Эти результаты совместно с данными о высоком содержании CD40L в атеросклеротической бляшке подтверждают важную роль активации системы CD40/CD40L в развитии и прогрессировании атеросклеротического процесса и его осложнений.

В последние годы появились исследования, изучающие значение функционирования системы в патогенезе сахарного диабета. Было показано, что CD40 экспрессируется α -клетками поджелудочной железы мышей и человека, и эта экспрессия усиливается под влиянием провоспалительных стимулов. Кроме того, блокада CD40 моноклональными антителами снижает риск развития СД у мышей [4].

Повышение уровней sCD40L отмечено в крови больных с СД типа 1 и 2 [6, 7, 11]. Как и в нашем исследовании, в указанных работах содержание маркера в крови пациентов с СД было достоверно выше, чем у здоровых лиц, и не зависело от основных факторов сердечно-сосудистого риска и наличия ИБС. Marx N. и соавт. (2003 г.) изучали влияние розиглитазона на уровни sCD40L у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа. До начала терапии концентрации маркера были определены также у пациентов с ИБС без СД и у относительно здоровых лиц. Значения sCD40L в группе больных ИБС в сочетании с СД 2 типа были достоверно выше, чем у больных ИБС без СД и лиц контрольной группы. Терапия розиглитазоном в течение 6 месяцев достоверно снижала уровни sCD40L в крови больных СД 2 типа [7]. Таким образом, наши результаты сопоставимы с данными других авторов, показавшими, что больные с СД имеют достоверно более высокие уровни sCD40L, которые не зависят от наличия у них ИБС.

Механизмы образования повышенных концентраций sCD40L при СД до сих пор недостаточно изучены. Вероятно, ведущую роль в этом играет регулирующее влияние системы CD40/CD40L на развитие инсулинорезистентности, а также инициацию атеросклеротического процесса и его осложнений. В образовании растворимой формы CD40L в первую очередь участвуют тромбоциты, экспрессируя его при активации тромбином «*in vitro*» и при формировании тромба «*in vivo*» [2]. Были опубликованы данные, что у больных СД 2 типа отмечается повышенная активация тромбоцитов и снижение активности эндогенных ингибиторов тромбина [12]. Кроме того, экспрессия

маркера осуществляется и другими типами клеток, включая эндотелиоциты, макрофаги и Т-лимфоциты, активность которых может быть повышена при активации воспаления у больных СД.

Участие воспаления в патогенезе некоторых нарушений углеводного обмена было доказано сравнительно недавно. Во-первых, хроническое воспаление может быть триггерным фактором в развитии инсулинорезистентности и, соответственно, СД 2 типа. Такие стимулы, как избыточное питание, приводят к гиперсекреции цитокинов (интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), ФНО- α), которые, в свою очередь, оказывают сильный стимулирующий эффект на синтез печенью острофазовых белков. Известно также, что ФНО- α , концентрация которого в крови часто повышается до клинической манифестации СД, способен снижать чувствительность тканей к инсулину, ускоряя развитие заболевания. При этом высокие уровни провоспалительных медиаторов, вероятно, могут способствовать развитию СД. Во-вторых, само снижение чувствительности к инсулину может вести к повышению экспрессии острофазовых белков — таких, как фибриноген и СРБ, путем нейтрализации физиологических эффектов инсулина на их синтез гепатоцитами. Так, у пациентов с метаболическим синдромом и у больных СД 2 типа определяются более высокие уровни маркеров воспаления по сравнению со здоровыми лицами [8]. В третьих, воспалительные реакции в патогенезе СД могут быть связаны с нарушениями липидного обмена и увеличением экспрессии молекул клеточной адгезии — таких, как Е-селектин, внутриклеточная молекула адгезии-1 (ICAM-1) и VCAM-1. Многие авторы сообщали о достоверной корреляции уровней СРБ с показателями липидного обмена у больных СД и относительно здоровых лиц. Повышенный уровень молекул клеточной адгезии также характерен для больных СД 2 типа. Кроме того, жировая ткань сама является источником таких цитокинов, как ФНО- α и ИЛ-6.

В 2001 году Garlachs CD и соавт. описали достоверное различие уровней sCD40L в группах больных ССН и НС, при этом наиболее высокие уровни маркера отмечались у пациентов с ИМ [1]. В нашей работе содержание sCD40L в крови больных не зависело от формы ИБС как при наличии у них СД, так и без него. Мы предположили, что близкие концентрации sCD40L у пациентов с различными формами ИБС могли быть обусловлены применением антикоагулянтной терапии у больных с НС и ИМ, однако достоверной корреляции уровней sCD40L с лечением антикоагулянтами выявлено не было. В упомянутых исследованиях в группы больных НС включались лишь пациенты с диагностическими критериями ОКС (III В стадия по Браунвальду). При этом больший процент активированных тромбоцитов способствовал

большей экспрессии мембранносвязанного CD40L на тромбоцитарную поверхность с последующим отрывом молекулы от клетки и образованием растворимой формы CD40L. Вероятно, более четкое различие между группами было бы достигнуто при определении уровней мембранносвязанного CD40L на тромбоцитах.

Мы не обнаружили значимых различий в уровнях других исследуемых маркеров воспаления и тромбообразования (вЧСРБ, фибриногена, ФНО- α , PAPP-A и sVCAM-1) между группами больных ИБС в сочетании с СД и без него. Плазменные концентрации большинства из них не зависели от наличия ИБС. Эти результаты также находятся в противоречии с литературными данными. Ранее многие авторы сообщали о повышенных уровнях циркулирующих в кровотоке провоспалительных цитокинов, острофазовых белков и адгезивных молекул у пациентов с ИБС, особенно с нестабильными ее формами. Кроме того, как было указано выше, провоспалительные медиаторы играют важную роль в патогенезе СД и их повы-

шенные концентрации обнаруживаются у больных СД обоих типов.

Заключение

Система CD40/CD40L играет важную роль в развитии инсулинорезистентности и патогенезе СД 2 типа. Результаты проведенного исследования показали, что больные ИБС в сочетании с СД 2 типа имеют достоверно более высокие уровни sCD40L в плазме крови по сравнению с больными ИБС без СД и относительно здоровыми лицами, при этом концентрации маркера не зависят от формы ИБС и основных факторов сердечно-сосудистого риска. Дальнейшее изучение диагностического и прогностического значения sCD40L у больных с атеросклеротическими изменениями артерий и наличием СД может позволить определить его как новый фактор стратификации сердечно-сосудистого риска и наметить новые направления в терапии состояний, связанных с нарушениями углеводного обмена, проявлениями и осложнениями атеросклероза.

Литература

1. Garlachs CD, Eskafi S, Raaz D, et al. Patients with acute coronary syndromes express enhanced CD40 ligand/CD154 on platelets. *Heart* 2001; 86:649-655.
2. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*. 1998; 391:591-594.
3. Inwald DP, McDowall A, Peters MJ, et al. CD40 Is Constitutively Expressed on Platelets and Provides a Novel Mechanism for Platelet Activation. *Circ Res*. 2003; 92:1041-1048.
4. Klein D, Barb?-Tuana F, Pugliese A, et al. A functional CD40 receptor is expressed in pancreatic beta cells. *Diabetologia*. 2005; 48: 268-276.
5. Levi M, Poll T, Buller HR, et al. Bidirectional Relation Between Inflammation and Coagulation. *Circulation*. 2004; 109: 2698-2704.
6. Lim HS, Blann AD, Lip GYH. Soluble CD40 Ligand, Soluble P-Selectin, Interleukin-6, and Tissue Factor in Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2004; 109:2524-2528.
7. Marx N, Imhof A, Froehlich J, et al. Effect of Rosiglitazone Treatment on Soluble CD40L in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2003; 107:1954-1957.
8. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, et al. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of the acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 40:1286-1292, 1997.
9. Schenbeck U, Libby P. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. *Cell Mol Life Sci*. 2001; 58:4-43.
10. Schenbeck U, Libby P. CD40 Signaling and Plaque Instability. *Circ Res*. 2001; 89:1092-1103.
11. Varo N, Vicent D, Libby P, Nuzzo R, et al. Elevated Plasma Levels of the Atherogenic Mediator SolubleCD40 Ligand in Diabetic Patients. *Circulation*. 2003; 107:2664-2669.
12. Vinik AI, Erbas T, Park TS, et al. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabet Care*. 2001; 24:1476-1485.

Abstract

The levels of soluble CD40L (sCD40L) and other inflammatory and thrombotic markers were studied in coronary heart disease (CHD) patients with or without Type 2 diabetes mellitus (DM-2).

In total, 56 patients with various CHD forms, as well as 10 healthy volunteers, were examined. In 12 patients, CD-2 was diagnosed. In all participants, the levels of high-sensitive C-reactive protein (hsCRP), fibrinogen, tumor necrosis factor- α (TNO- α), pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), and sCD40L were measured.

In patients with CHD and DM-2 (Group I, n=12), sCD40L levels were significantly higher than in CHD patients without DM-2 (Group II, n=44), or control group: $3,07 \pm 2,03$, $1,72 \pm 1,54$, and $1,05 \pm 1,07$ ng/ml, respectively ($p < 0,05$). Other marker levels were similar in Groups I and II. There was no significant sCD40L level difference among subgroups with various CHD forms. Among other cardiovascular risk factors, sCD40L levels correlated significantly with plasma triglyceride levels ($p = 0,028$; $r = -0,301$).

CHD patients with DM-2 demonstrated significantly higher sCD40L plasma levels, in comparison with diabetes-free CHD patients or healthy individuals, regardless of CHD form or main cardiovascular risk factors.

Keywords: Coronary heart disease, Type 2 diabetes mellitus, inflammatory and thrombotic markers.

Поступила 30/04-2006