

Уровень в крови лиганда CD40 – активность сосудистого воспаления и отдаленный прогноз у больных ишемической болезнью сердца

О.П. Шевченко, О.Ф. Природова, А.О. Шевченко, О.В. Орлова¹, А.Н. Бритов

Российский государственный медицинский университет на базе Клинической больницы Управления делами Президента РФ; ¹НИИ трансплантологии и искусственных органов. Москва, Россия

CD40 ligand level – vascular inflammation activity and long-term prognosis in coronary heart disease patients

O.P. Shevchenko, O.F. Prirodova, A.O. Shevchenko, O.V. Orlova¹, A.N. Britov

Russian State Medical University, Clinical Hospital of RF President's Administration; ¹Research Institute of Transplantology and Artificial Organs. Moscow, Russia

Цель. Изучить прогностическое значение уровней растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L) в плазме крови больных с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследованы 65 больных ИБС, среди них: 26 больных стабильной стенокардией напряжения (СН) I-III ФК, 23 – нестабильной стенокардией (НС) II-III В стадий и 15 – больных инфарктом миокарда (ИМ). Определяли уровни sCD40L, высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-6 и фибриногена. Период наблюдения составил 24 месяца. Конечными точками исследования рассматривали смерть от любых причин, развитие нефатального ИМ, ишемического инсульта, операцию по реваскуляризации миокарда и госпитализацию по поводу прогрессирования СН или развития НС.

Результаты. Уровни sCD40L практически не различались в подгруппах больных СН, НС и ИМ. Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) имели достоверно более высокие концентрации маркера по сравнению с остальными больными ИБС. Сравнение выживаемости без нежелательных сердечно-сосудистых событий (ССС) выявило, что в группе больных ИБС с низкими уровнями sCD40L выживаемость достоверно лучше, чем у пациентов с высокими концентрациями маркера. Различие выживаемости между группами сохранялось и при исключении из анализа больных СД-2.

Закключение. Исходно повышенные уровни sCD40L являются независимыми предикторами развития нежелательных СССР в течение 2 лет у больных ИБС.

Ключевые слова: растворимая форма лиганда CD40, ишемическая болезнь сердца, выживаемость, нежелательные сердечно-сосудистые события.

Aim. To study prognostic value of plasma soluble CD40 ligand (sCD40L) level in patients with various coronary heart disease (CHD) forms.

Material and methods. In total, 65 CHD patients were examined, including 26 with stable effort angina (SEA), functional class (FC) I-III; 23 – with unstable angina (UA), Stage II-IIIb; 15 – with myocardial infarction (MI). Levels of sCD40L, highly sensitive C-reactive protein (hsCRP), interleukin-6 (IL-6), and fibrinogen were measured. Follow-up period lasted for 24 months. End-points included death from any cause, non-fatal MI, ischemic stroke, myocardial revascularization, hospitalization due to SEA progression or UA development.

Results. In SEA, UA and MI patients, sCD40L levels were similar. Type 2 diabetes mellitus (DM-2) patients had significantly higher sCD40L levels, comparing to other CHD participants. Cardiovascular event (CVE)-free survival analysis demonstrated that in CHD patients with low sCD40L levels, survival was significantly better than in participants with its higher levels, even after DM-2 patients' exclusion.

Conclusion. In CHD patients, initially increased sCD40L level is an independent predictor of adverse CVE during two-year follow-up.

Key words: Soluble CD40 ligand form, coronary heart disease, survival, adverse cardiovascular events.

Введение

Воспаление является основным участником патологических изменений, наблюдающихся при атеросклерозе; оно инициирует начальные изменения, способствует прогрессированию и развитию осложнений. Степень активности сосудистого воспаления при атеросклерозе можно рассматривать, как наиболее важную характеристику процессов, отражающих глубину деструктивных изменений атеросклеротической бляшки (АБ). Выявление этих изменений может иметь большое значение для поиска предикторов развития острого коронарного синдрома (ОКС). В последние годы большой интерес вызывает определение в плазме и культурах клеток крови больных ишемической болезнью сердца (ИБС) провоспалительного фактора CD40 и его лиганда (CD40L), принимающих участие в процессах тромбообразования.

CD40L является трансмембранным гликопротеином семейства факторов некроза опухолей, состоит из 261 аминокислоты и имеет массу 39 kDa. Известно, что CD40L, как и его рецептор CD40, экспрессируются различными типами клеток, в т.ч. клетками АБ — эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками (ГМК), моноцитами/макрофагами, Т-лимфоцитами и тромбоцитами [6,8,9,11].

В кровотоке CD40L находится в виде растворимого фрагмента soluble CD40L (sCD40L). Основными источниками циркулирующей в крови sCD40L в настоящее время считают тромбоциты. Так как в отличие от своего рецептора CD40L экспрессируется только активированными клетками, то sCD40L может рассматриваться как маркер активации тромбоцитов и, соответственно, тромбогенных состояний [3].

Провоспалительные свойства системы CD40/CD40L обусловлены способностью увеличивать синтез молекул клеточной адгезии и различных хемокинов, усиливать экспрессию тканевого фактора, а также матриксных металлопротеиназ, ведущих к нестабильности АБ [11]. В 2003г было обнаружено, что тримерная форма sCD40L увеличивает образование тромбоцитарно-нейтрофильных агрегатов, являющихся одним из связующих звеньев между процессами воспаления и тромбообразования в развитии ОКС [3]. Эти результаты совместно с данными о высоком содержании CD40L в АБ подтверждают концепцию, о том, что взаимодействие CD40L со своим рецептором может способствовать развитию нестабильности АБ, вызывая острые тромботические осложнения атеросклероза.

Для уточнения роли системы CD40/CD40L в прогрессировании атеросклероза и развитии его осложнений проанализировали уровни sCD40L и некоторых других маркеров воспаления и тромбообразования, таких как высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фибриноген у больных ИБС.

Целью исследования было изучить прогностическое значение уровней sCD40L в плазме крови больных с различными формами ИБС.

Материал и методы

В исследование включены 65 больных ИБС в возрасте 41–78 лет (средний возраст $62,0 \pm 9,1$), госпитализированных в кардиологическое отделение Клинической больницы Управления делами Президента РФ. Критериями включения считали наличие у пациента стабильной стенокардии напряжения (ССН) I–III функциональных классов (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, нестабильной стенокардии (НС) II–III В стадий по классификации Braunwald F. 1989 и острого периода инфаркта миокарда (ИМ). ССН диагностировали на основании типичных жалоб на боль за грудиной, возникающую при физической нагрузке (ФН) в течение последних 6 месяцев, и регистрации проходящих ишемических изменений сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) во время нагрузочного теста. Диагноз НС ставили при наличии ангинозных болей в груди в состоянии покоя в течение предыдущего месяца, проходящей депрессии сегмента ST и/или инверсии зубца Т на ЭКГ во время приступа и отсутствии повышения уровней тропонина (Тр) Т и других кардиоспецифических ферментов. ИМ определяли при наличии типичной клинической картины, соответствующих изменений на ЭКГ и повышении уровней Тр Т и других кардиоспецифических ферментов в диагностически значимые сроки.

Критериями исключения считали возраст < 20 лет, беременность, наличие у пациентов острых или обострения хронических инфекционных, воспалительных и аутоиммунных заболеваний в течение < 4 недель после наступления полной клинической и лабораторной ремиссии; лихорадки > 38°C; тяжелых поражений печени и/или почек (содержание креатинина в крови > 3 мг/дл); декомпенсированного сахарного диабета (СД); выраженной сердечной недостаточности (СН) — фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 30 %; злокачественной артериальной гипертензии (АГ).

У всех пациентов в плазме крови были определены уровни липидов: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицериды (ТГ), а также уровни sCD40L, вЧСРБ, ИЛ-6 и фибриногена. Кровь для исследования брали утром натощак из периферической вены в течение первых суток после госпитализации больного в стационар, собирали в пробирки с добавлением 1 мл цитрата натрия и центрифугировали в течение 10 мин 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. Уровни sCD40L определяли с помощью теста ELISA “Bender MedSystems” (США) иммуноферментным методом с использованием анти-sCD40L моноклональных антител. Чувствительность метода составляла 0,005 нг/мл. Коэффициент вариации в контрольных материалах не превышал 5,5 %. Уровни вЧСРБ определяли иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением с помощью наборов реагентов “Scavo Diagnostics” (Италия). Концентрацию ИЛ-6 измеряли методом иммуноферментного анализа с помощью

наборов реагентов “Bender MedSystems” (США). Содержание фибриногена определяли фотометрически с турбидиметрическим методом регистрации. Содержание ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ оценивали рутинным ферментным методом.

Больные находились под наблюдением в течение 24 месяцев. Контроль состояния пациентов осуществляли 1 раз в 2 месяца в телефонном режиме и 1 раз в 6 месяцев при амбулаторном обследовании. Конечными точками исследования считали смерть от любых причин, развитие нефатального ИМ, ишемического инсульта (ИИ), операцию по реваскуляризации миокарда и госпитализацию по поводу прогрессирования ССН или развития НС. При возникновении нежелательного события, принятого за конечную точку, пациента считали выбывшим из исследования.

Полученные данные были подвергнуты компьютерной обработке с использованием пакета прикладных программ SPSS 11.5 (LEAD Technologies Inc., США). Достоверность различий количественных признаков определяли по t-критерию Стьюдента. Достоверность различий качественных признаков определялась путем построения таблиц сопряженности и их анализа с помощью критерия χ^2 . Для оценки корреляционной связи количественных признаков рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Прогностическое значение исходных уровней sCD40L определялось на основании оценки выживаемости без нежелательных событий. Был применен регрессионный анализ выживаемости с использованием метода Каплана-Мейера. Сравнение выживаемости без нежелательных сердечно-сосудистых событий определяли с помощью логрангового (log-rank) критерия. В качестве индикатора достоверности принимали значение $p < 0,05$.

Результаты

С целью изучения зависимости содержания sCD40L от различных форм ИБС, всех включенных в исследование пациентов разделили на 3 подгруппы: больные ССН ($n=26$), больные НС ($n=23$) и пациенты с ИМ ($n=16$). Подгруппы больных с различными формами ИБС достоверно не различались между собой по основным факторам сердечно-сосудистого риска: возрасту, полу, курению, индексу массы тела (ИМТ), наличию АГ и СД 2 типа (СД-2), а также по наличию признаков недостаточности кровообращения (НК) и анамнестических данных о перенесенных ИМ, остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) и операций по реваскуляризации миокарда. Среди показателей липидного обмена только уровни ХС ЛНП у больных с ИМ были достоверно выше, чем у пациентов со ССН — $3,7 \pm 1,1$ ммоль/л vs $4,5 \pm 1,3$ ммоль/л ($p=0,047$). У всех больных ИБС были измерены плазменные концентрации маркеров воспаления: sCD40L — от 0,07 до 15,0 нг/мл; вчСРБ — от 1,1 до 24,0 мг/л; ИЛ-6 — от 2,0 до 82,0 пг/мл и фибриногена — от 2,4 до 11,0 г/л. Полученные уровни sCD40L распределялись следующим образом: верхняя граница 25-ого перцентиля — 0,85 нг/мл; медиана распределения — 1,50 нг/мл; верхняя граница 75-ого перцентиля —

2,50 нг/мл; среднее значение — $2,10 \pm 1,83$ нг/мл. Отсутствовали достоверные различия в содержании изучаемых маркеров между подгруппами больных с различными формами ИБС. Клинико-лабораторная характеристика пациентов трех подгрупп представлена в таблице 1.

Был проведен анализ связи уровней sCD40L с основными факторами сердечно-сосудистого риска среди всех больных ИБС. Не было выявлено статистически достоверной корреляции концентраций маркера с возрастом, ИМТ, курением, концентрациями ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП. Отсутствовали статистически достоверные различия в уровнях sCD40L между мужчинами и женщинами — $1,8 \pm 1,4$ нг/мл по сравнению с $2,18 \pm 2,09$ нг/мл ($p=0,362$); между курильщиками и не курящими лицами — $1,88 \pm 1,53$ нг/мл по сравнению с $2,07 \pm 1,95$ нг/мл ($p=0,661$). Среди показателей липидного обмена достоверная отрицательная корреляция с концентрациями sCD40L была обнаружена только в отношении ТГ ($R=-0,277$; $p=0,029$) (рисунок 1).

Больные ИБС в сочетании с СД-2 имели значительно более высокие уровни sCD40L, чем больные ИБС без СД — $3,56 \pm 2,58$ нг/мл vs $1,77 \pm 1,44$ нг/мл ($p=0,002$) (рисунок 2). Средние значения sCD40L у больных АГ были достоверно и значительно выше, чем у больных без АГ — $2,72 \pm 2,26$ нг/мл vs $1,40 \pm 0,70$ нг/мл ($p=0,003$), однако связь содержания sCD40L с наличием АГ нельзя считать независимой, т. к. среди пациентов с АГ находились 10 из 12 больных СД-2. При исключении из анализа больных СД различие между пациентами с АГ и без нее становится недостоверным — $2,16 \pm 1,95$ нг/мл vs $1,43 \pm 0,71$ нг/мл ($p=0,068$).

Учитывая сильную достоверную зависимость плазменных концентраций sCD40L с наличием СД-2, были исключены больные СД из анализа уровней маркера у больных с различными формами ИБС. При этом различия между подгруппами пациентов с различными формами ИБС также были недостоверными: ССН — $1,74 \pm 1,58$ нг/мл; НС — $1,91 \pm 1,34$ нг/мл; ИМ — $1,60 \pm 1,48$ нг/мл ($p > 0,1$).

Выполненный корреляционный анализ выявил положительную достоверную корреляцию уровней sCD40L с концентрацией ИЛ-6 в плазме крови ($R=0,441$; $p=0,021$) (рисунок 3), связь с содержанием вчСРБ и фибриногена была недостоверной.

В течение 24-месячного периода наблюдения была прослежена судьба 61 включенного в исследование пациента. 4 больных ИМ были исключены из анализа в связи с потерей контакта с исследователями. Нежелательные события развились у 35 пациентов (57 %). Один больной (1,6 %) умер от осложненного абсцесса легких. Еще у 1 пациента (1,6 %) развился нефатальный ИМ. Ни у кого из больных не было зарегистрировано развития ИИ и не проводилась операция по реваскуляризации миокарда. 33 больных (54 %) были госпитализированы в кардио-

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика больных с различными формами ИБС

Параметры	ССН (n=26)	НС (n=23)	ИМ (n=16)	p
Возраст*, годы	61,4±8,4	61,9±9,9	63,1±9,6	нд
Пол**, (мужчины/женщины)	10/16 (38 %/62 %)	15/8 (65 %/35 %)	9/7 (56 %/44 %)	нд
АГ**	16 (62 %)	13 (56 %)	6 (38 %)	нд
Курильщики **	10 (38 %)	12 (52 %)	6 (38 %)	нд
ИМТ*	27,9±4,7	28,7±3,0	28,4±5,6	нд
СД-2**	6 (23 %)	3 (13 %)	3 (19 %)	нд
НК**	17 (65 %)	8 (35 %)	9 (56 %)	нд
ИМ в анамнезе**	10 (38 %)	6 (26 %)	3 (19 %)	нд
ОНМК в анамнезе**	4 (15 %)	0 (0 %)	4 (25 %)	нд
Операции по реваскуляризации миокарда в анамнезе**	4 (15 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	нд
ОХС*, ммоль/л	7,3±1,6	6,8±1,3	6,7±1,5	нд
ХС ЛНП*, ммоль/л	4,5±1,3	4,3±1,1	3,7±1,1	p _{I-II} =0,047
ХС ЛВП*, ммоль/л	1,3±0,41	1,3±0,35	1,2±0,30	нд
ТГ*, ммоль/л	2,6±1,3	2,4±0,8	2,1±1,4	нд
sCD40L, нг/мл*	2,13±2,02	2,09±1,46	2,07±2,06	нд
вчСРБ*, мг/л	5,5±5,1	8,6±7,1	7,3±3,2	нд
ИЛ-6*, пг/мл	16,5±17,0	18,8±17,4	14,8±12,4	нд
Фибриноген*, г/л	3,8±0,8	3,9±1,0	4,1±2,1	нд

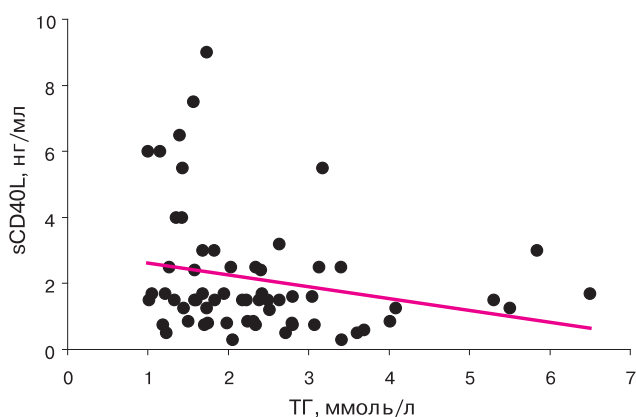
Примечание: * – среднее значение ± стандартное отклонение; ** – количество пациентов.

логические стационары по поводу развития НС или прогрессирования ССН. За 24 месяца не наблюдалось развития нежелательных сердечно-сосудистых событий (ССС) у 26 больных ИБС (43 %). В течение периода наблюдения не было отмечено новых случаев возникновения АГ и СД, курения, значимого увеличения МТ. Больные продолжали принимать назначенную медикаментозную терапию, которая при необходимости могла быть скорректирована врачом. Для определения риска развития нежелательных СССР в течение 2 лет у всех пациентов были рассчитаны периоды времени от момента включения в исследование до развития первого нежелательного СССР, после чего больной выбывал из исследования. Для лиц, у которых не отмечено наступления нежелательных СССР, этот период условно считали равным 732 дням.

С целью определения прогностического значения исходных концентраций sCD40L в плазме кро-

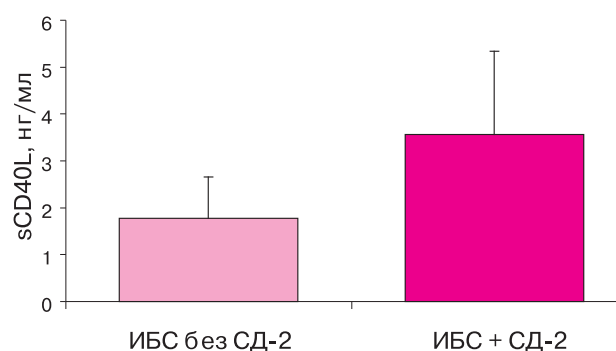
ви все больные ИБС были разделены на 2 группы относительно медианы его распределения: I группа – sCD40L < 1,5 нг/мл (n=24), II группа – sCD40L ≥ 1,5 нг/мл (n=37). При включении в исследование, а также на момент достижения конечных точек группы достоверно не различались по основным клиническим характеристикам, хотя среди больных II группы более чем в 3 раза чаще встречался СД-2 – 27 % vs 8 % (p=0,143), у них значительно чаще наблюдалась АГ – 68 % vs 42 % (p=0,083). По исследуемым лабораторным показателям крови отмечено достоверное различие групп по содержанию ИЛ-6 – 9,45±5,51 пг/мл в I группе vs 22,29±18,73 пг/мл в II группе (p=0,039) (таблица 2).

В группе больных ИБС с низким содержанием sCD40L в течение периода наблюдения произошло 8 нежелательных СССР – всех 8 пациентов (34 %) в различные периоды времени госпитализировали в кардиологические стационары по поводу развития



Примечание: R=-0,277; p=0,029.

Рис. 1 Связь уровней sCD40L с концентрациями ТГ.

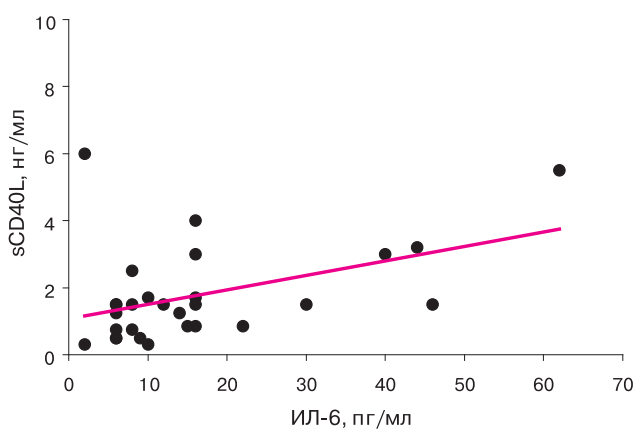


Примечание: p=0,002.

Рис. 2 Уровни sCD40L у больных ИБС без СД-2 и в сочетании с СД-2.

НС или в связи с прогрессированием ССН. Регрессионный анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера показал, что средний период выживаемости без нежелательных событий в этой группе составил $626,8 \pm 36,6$ дней (95 % ДИ: 555,1–698,6 дней). Средняя выживаемость без нежелательных событий к концу периода наблюдения составила 61,9 % ($0,619 \pm 0,106$). В группе больных ИБС с высокими уровнями sCD40L за период наблюдения произошло 27 нежелательных событий: один пациент (3 %) умер от осложнений абсцесса легких, у одного пациента (3 %) развился нефатальный ИМ и 25 больных (68 %) были госпитализированы по поводу развития НС или в связи с прогрессированием ССН. Регрессионный анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера показал, что средний период выживаемости без нежелательных ССС в этой группе составил $338,7 \pm 36,6$ дней (95 % ДИ: 267–410,4 дней). Средняя выживаемость без нежелательных ССС к концу периода наблюдения составила 16,0 % ($0,160 \pm 0,066$). Сравнение выживаемости без нежелательных ССС с использованием логрангового критерия показало, что в группе больных ИБС с уровнями sCD40L $< 1,5$ нг/мл выживаемость без нежелательных ССС достоверно лучше, чем у пациентов с уровнями sCD40L $\geq 1,5$ нг/мл ($p < 0,001$) (рисунок 4). При этом средний период выживаемости без нежелательных событий в группе больных с исходно низкими уровнями sCD40L был достоверно больше, чем в группе больных с исходно высокими уровнями этого маркера — $626,8 \pm 36,6$ дней vs $338,7 \pm 36,6$ дней ($p < 0,001$). Средняя выживаемость без нежелательных событий в группе больных с низкими уровнями sCD40L в крови оказалась достоверно выше, чем в группе больных с высокими уровнями этого маркера — $0,619 \pm 0,106$ vs $0,160 \pm 0,066$ ($p < 0,001$). Таким образом, у больных с исходными уровнями sCD40L $< 1,5$ нг/мл двухлетний сердечно-сосудистый прогноз был более благоприятен, чем у больных с высоким содержанием sCD40L в плазме крови.

Для исключения влияния на прогностическое значение исходных уровней sCD40L СД, были исключены из анализа 12 больных СД-2. Оставшихся 49 больных ИБС также разделили на две группы: I группа — sCD40L $< 1,5$ нг/мл ($n=22$) и II группа — sCD40L $\geq 1,5$ нг/мл ($n=27$). Сравнение выживаемости без нежелательных ССС с использованием логрангового критерия показало, что в группе больных ИБС без СД с низкими концентрациями sCD40L выживаемость достоверно лучше, чем у больных ИБС без СД с уровнями sCD40L $\geq 1,5$ нг/мл ($p < 0,001$). Таким образом, исходно повышенное содержание sCD40L в плазме крови $\geq 1,5$ нг/мл является предиктором риска развития нежелательных ССС у больных с различными формами ИБС независимо от наличия у них СД-2.



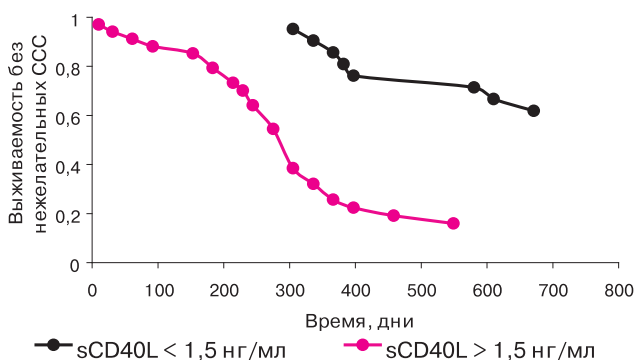
Примечание: $R=0,441$; $p=0,021$.

Рис. 3 Связь концентраций sCD40L с уровнями ИЛ-6.

Обсуждение

Результаты исследования показали, что исходно повышенные концентрации sCD40L прогнозируют развитие нежелательных ССС в течение последующих 2 лет у больных ИБС, независимо от наличия или отсутствия у них СД-2. При этом концентрации sCD40L в плазме крови у больных с различными формами ИБС не зависят от клинической формы ИБС и ее основных факторов риска (ФР), за исключением СД-2, и не связаны с содержанием таких провоспалительных факторов крови, как вЧСРБ, ИЛ-6 и фибриноген.

В качестве предиктора сердечно-сосудистого риска sCD40L был впервые изучен в рамках проспективного исследования Women's Health Study, в которое были включены женщины среднего возраста без кардиологического и онкологического анамнеза. Было показано, что высокие уровни маркера достоверно предсказывают увеличение суммарного риска смерти, развития нефатального ИМ и ИИ в 2,8 раз за 4 года [11]. Другими было отмечено, что у пациентов с нестабильным течением ИБС исходно повышенные уровни sCD40L в плазме крови связаны с увеличением риска повторных ССС в течение 16 недель [7], 6 [5] и 10 месяцев [12] после развития ОКС. Изучение прогностического



Примечание: $p < 0,001$.

Рис. 4 Выживаемость без нежелательных ССС у больных ИБС с различными уровнями sCD40L.

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика групп больных ИБС с различными уровнями sCD40L

Параметры	I группа, sCD40L < 1,5 нг/мл (n=24)	II группа, sCD40L ≥ 1,5 нг/мл (n=37)	p
Возраст*, годы	61,7±8,7	63,1±8,8	нд
Пол**, (мужчины/женщины)	12/12 (50\50 %)	19/18 (51\49 %)	нд
Формы ИБС**:			
ССН	1 (46 %)	15 (41 %)	нд
НС	6 (25 %)	17 (46 %)	
ИМ	7 (29 %)	5 (13 %)	
АГ**	10 (42 %)	25 (68 %)	нд
Курильщики **	11 (46 %)	16 (43 %)	нд
ИМТ*	28,4±4,3	28,6±4,5	нд
СД-2**	2 (8 %)	10 (27 %)	нд
ОХС*, ммоль/л	7,1±1,2	6,9±1,5	нд
ХС ЛНП*, ммоль/л	4,3±1,2	4,2±1,3	нд
ХС ЛВП*, ммоль/л	1,25±0,32	1,29±0,32	нд
ТГ*, ммоль/л	2,6±1,1	2,2±1,1	нд
вЧСРБ*, мг/л	6,2±6,2	7,5±5,8	нд
ИЛ-6*, пг/мл	9,5±5,5	22,3±18,7	p=0,039
Фибриноген*, г/л	4,2±1,7	3,8±0,9	нд

Примечание: * – среднее значение + стандартное отклонение, ** – количество пациентов.

значения sCD40L в плазме крови у больных ИБС за 2-летний период наблюдения, было выполнено впервые в настоящем исследовании. Обнаружено, что в группе больных ИБС с уровнями sCD40L < 1,5 нг/мл выживаемость без нежелательных ССС достоверно лучше, чем у пациентов с концентрациями sCD40L ≥ 1,5 нг/мл (p < 0,001). При этом исходно повышенные уровни sCD40L являются предикторами возникновения нежелательных ССС в течение 2 лет у больных с различными формами ИБС, независимо от наличия у них СД-2.

Так как основными клетками, экспрессирующими в кровь растворимые фрагменты лиганда CD40, являются тромбоциты, то высокие плазменные концентрации sCD40L служат маркерами повышенной тромбоцитарной активации и склонности к острым артериальным тромбозам [3]. Взаимодействие лиганда CD40 со своим рецептором индуцирует экспрессию цитокинов, хемокинов, ростовых факторов, матриксных металлопротеиназ и прокоагулянтных факторов различными воспалительными клетками АБ [11]. В связи с тем, что активация воспаления в интима атеросклеротически измененных артерий ведет к прогрессированию атеросклероза и дестабилизации АБ, а длительно существующая повышенная активация тромбоцитов способствует усилению прокоагулянтной способности крови и развитию артериальных тромбозов, то исходно повышенные уровни sCD40L в плазме крови дают возможность надежно выделить группы больных ИБС с высоким риском острых тромбоцических осложнений атеросклероза.

Отсутствие различий в содержании sCD40L у больных с различными формами ИБС в настоящей работе противоречит результатам аналогичных исследований других авторов. Было описано досто-

верное различие уровней sCD40L в группах больных ССН и НС [1], определено, что уровни маркера у пациентов с ИМ значительно и достоверно выше, чем у больных НС и ССН [4]. Это противоречие можно объяснить тем, что в этих работах в группы больных НС включали лишь пациентов с НС III В стадии, иными словами период времени от развития ОКС до включения в исследование был сокращен до 48 ч. При этом больший процент активированных тромбоцитов способствовал большей экспрессии мембранно-связанной формы CD40L на тромбоцитарную поверхность с последующим отрывом молекулы от клетки и образованием sCD40L. До сих пор не существует однозначного мнения о длительности периода циркуляции в кровотоке sCD40L после развития острого артериального тромбоза. Различные авторы указывают на сохраняющийся повышенный уровень маркера в крови до 3 месяцев и дольше после тромбоцического осложнения атеросклероза. Однако можно предположить, что в первые сутки ОКС значения sCD40L в плазме крови могут быть более высокими. В проведенном исследовании более четкое различие между подгруппами больных с различными формами ИБС, вероятно, было бы достигнуто при определении содержания мембранно-связанного CD40L на тромбоцитах [1,6].

При изучении связи уровней sCD40L с основными факторами сердечно-сосудистого риска не было получено достоверной корреляции содержания маркера с концентрациями ОХС и ХС ЛНП, как это было продемонстрировано другими авторами у пациентов с гиперхолестеринемией (ГХС) [2]. Статистически достоверная отрицательная корреляционная связь с уровнями sCD40L была обнаружена только в отношении ТГ. Это расходится с результатами уже упомянутого исследования, в

котором отмечалась достоверная положительная корреляция уровней sCD40L с содержанием ТГ в плазме крови как у пациентов с ГХС, так и у относительно здоровых лиц [2]. Курение также не влияло на содержание маркера, хотя ранее было сообщено о повышенных уровнях sCD40L в плазме крови и увеличении экспрессии его мембранно-связанной формы тромбоцитами у курильщиков. Полученные результаты, свидетельствующие о повышенных уровнях маркера у больных ИБС в сочетании с СД-2, были сопоставимы с результатами других авторов [10].

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что в прогрессировании атеросклеротических изменений коронарных артерий сердца и развитии тромботических осложнений атеросклероза значительную роль играют взаимоотноше-

ния CD40L со своим рецептором, что отражается в увеличении содержания sCD40L.

Заключение

Система CD40/CD40L играет важную роль в развитии ранних атеросклеротических изменений, их прогрессировании и в возникновении острых тромботических осложнений атеросклероза. Исходно повышенные уровни sCD40L являются независимыми предикторами возникновения нежелательных ССС у больных ИБС. Дальнейшее изучение диагностического и прогностического значения этого маркера может позволить определить его как важный фактор стратификации сердечно-сосудистого риска и наметить новые направления в терапии состояний, связанных с манифестацией и осложнениями атеросклероза.

Литература

1. Aukrust P, Mu?ller F, Ueland T, et al. Enhanced Levels of Soluble and Membrane-Bound CD40 Ligand in Patients With Unstable Angina. *Circulation* 1999; 100: 614–20.
2. Cipollone F, Mezzetti A, Porreca E, et al. Association Between Enhanced Soluble CD40L and Prothrombotic State in Hypercholesterolemia Effects of Statin Therapy. *Circulation* 2002; 106: 399–402.
3. Freedman JE. CD40-CD40L and Platelet Function Beyond Hemostasis. *Circ Res* 2003; 92: 944–6.
4. Garlachs CD, Eskafi S, Raaz D, et al. Patients with acute coronary syndromes express enhanced CD40 ligand/CD154 on platelets. *Heart* 2001; 86: 649–55.
5. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Soluble CD40 Ligand in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2003; 348: 1104–11.
6. 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: 1041–8.
7. Kinlay SS, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Effect of Atorvastatin on Risk of Recurrent Cardiovascular Events After an Acute Coronary Syndrome Associated With High Soluble CD40 Ligand in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering [MIRACL]. *Circulation* 2004; 110: 386–91.
8. Locksley R, Killeen N, Lenardo M. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell* 2001; 104: 487–501.
9. Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, et al. Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for CD40-CD40 ligand signaling in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1931–6.
10. 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: 1954–7.
11. Schonbeck U, Libby P. CD40 Signaling and Plaque Instability. *Circ Res* 2001; 89: 1092–103.
12. Varo N, de Lemos JA, Libby P, et al. Soluble CD40L Risk Prediction After Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2003; 108: 1049–52.

Поступила 25/09–2006