



О.В. Крайдашенко, М.А. Шальмина

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ sCD40L У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ: АЛЬТЕРНАТИВА С-РЕАКТИВНОМУ БЕЛКУ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: С-реактивный белок, sCD40L, ишемия миокарда, ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения, пожилой и старческий возраст.

Изучен уровень С-реактивного белка, растворимой формы лиганда CD40, ишемических эпизодов миокарда у 108 пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией напряжения II и III ФК, а также 33 практически здоровых лиц. Показано, что у пациентов основной группы отмечено повышение уровня sCD40L и С-реактивного белка в крови. По данным корреляционного анализа выявлена сильная взаимосвязь между указанными показателями, а также длительностью ишемических изменений миокарда у больных пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией напряжения II и III ФК.

О.В. Крайдашенко, М.А. Шальмина

Патогенетичне значення sCD40L у пацієнтів похилого і старечого віку зі стабільною стенокардією напруження: альтернатива С-реактивному білку

Ключові слова: С-реактивний білок, sCD40L, ішемія міокарда, ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія напруження, похилий і старечий вік.

Вивчено рівень С-реактивного білка, розчинної форми ліганда CD40, ішемічних епізодів міокарда у 108 пацієнтів похилого та старечого віку зі стабільною стенокардією напруження II і III ФК, а також 33 практично здорових осіб. Показано, що у пацієнтів основної групи визначено підвищення рівня sCD40L і С-реактивного білка у крові. За даними кореляційного аналізу виявлено сильний взаємозв'язок між зазначеними показниками, а також тривалістю ішемічних змін міокарда у пацієнтів похилого і старечого віку зі стабільною стенокардією напруження.

O.V. Kraidashenko, M.A. Shalmina

Pathogenetic value of sCD40L in elderly and senile patients with stable angina: alternative for C-reactive protein

Key words: C-reactive protein, sCD40L, myocardial ischemia, ischemic heart disease, stable angina, elderly and senile age.

The level of C-reactive protein (CRP), soluble form of CD40L and ischemic myocardial episodes were studied in 108 patients with stable angina II-III FC of elderly and senile age, and also in 33 practically healthy persons. It was shown the increase of sCD40L level and CRP in blood of the basic group of patients. According to the cross-correlation analysis strong correlation was noticed for the indicated indexes, and also for the duration of ischemic changes of myocardium for the elderly and senile patients with stable angina.

Сердечно-сосудистая патология на протяжении последних 50 лет прочно удерживает первенство среди причин смертности в развитых странах мира [13]. В основе патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС) лежат атеросклеротические изменения коронарных артерий, функциональность которых во многом зависит от субклинического воспалительного процесса внутренней оболочки сосудов [8]. Провоспалительные изменения определяют начальные изменения структурно-функциональных свойств коронарных артерий, их прогрессирование и развитие сердечно-сосудистых осложнений [15], обуславливают переход стабильной атеросклеротической бляшки в нестабильную (концепция «легкотравмирующейся атеросклеротической бляшки»), что многократно повышает вероятность развития острого коронарного синдрома [14].

Поддержание воспалительного процесса неразрывно связано с функциональной активностью моноцитарно-макрофагальной системы, которая посредством цитоки-

нового комплекса индуцирует синтез С-реактивного белка (СРБ) в печени [19]. Среди различных маркеров и факторов риска ИБС уровень СРБ в крови является прогностически значимым. Важное место в дестабилизации атеросклеротической бляшки принадлежит процессам тромбообразования, при этом большое значение отводится активности рецепторов CD40, а также растворимой форме лиганда CD40 (sCD40L), существенно облегчающего процесс [5]. Остаются неизученными особенности воспалительных и протромботических изменений у больных пожилого и старческого возраста с ИБС.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение взаимосвязи между интенсивностью воспалительного процесса, характеризующегося уровнем СРБ, и протромботическими изменениями в сосудистой стенке, которую оценивали по уровню экспрессии sCD40L, у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих ИБС: стабильной стенокардией напряжения II–III ФК.

**ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В процессе выполнения работы обследованы 108 больных пожилого и старческого возраста (54 мужчины и 54 женщины), страдающих стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, средний возраст составил $75,28 \pm 0,73$ лет (с размахом от 60 до 87 лет), находившихся на стационарном лечении на базе кардиологического и госпитального отделения для инвалидов и ветеранов войны КУ «Запорожской областной клинической больницы» ЗОС. У обследованных лиц верифицирована стенокардия напряжения II и III функционального класса (классификация CCS, 1976) без клинически значимой сопутствующей патологии. В качестве группы контроля обследованы 33 человека (18 мужчин и 15 женщин) без клинических признаков сердечно-сосудистой патологии, сопоставимых по возрасту с основной группой (средний возраст составил $71,63 \pm 1,34$ лет).

Содержание в крови СРБ определяли иммуно-турбидиметрическим методом [9]. Экспрессию sCD40L определяли методом иммуноферментного анализа согласно прилагаемой к набору инструкции.

Для оценки эпизодов ишемии миокарда проводили суточное мониторирование ЭКГ при использовании аппарата «DiaCard 2.0» («Solveig», Украина). ЭКГ регистрировали с использованием двух биполярных отведений CM5 и CS-2. Ишемию миокарда оценивали по эпизодам клинически значимой депрессии сегмента ST (глубиной 1 мм и более, а также длительностью более 1 мин).

Исследуемые величины представлены в виде: выборочное среднее значение \pm стандартная ошибка среднего значения. Нормальность распределения оценивали по критериям Kolmogorov-Smirnov (D). При распределении, отличном от нормального, использовали U-критерий (Mann-Whitney) для 2 несвязанных выборок, при большем числе выборок – H-критерий (Kruskal-Wallis) с дальнейшим сравнением по Games-Howell. Взаимосвязь между переменными, представленными в количественной шкале, исследовали путем расчета непараметрического коэффициента корреляции по Спирмену (R).

Для статистической обработки результатов исследования использовали лицензионную программу «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5) на кафедре медицинской информатики ЗГМУ, «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2007». Результаты представлены в виде: среднее значение \pm стандартная ошибка средней. Достоверными считали различия при уровне значимости менее 0,05.

Таблица 1

Характеристика содержания С-реактивного белка и sCD40L у обследованных лиц ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n=33)	Основная группа	
		1 подгруппа (n=60)	2 подгруппа (n=48)
СРБ, мг/л	$1,07 \pm 0,12$	$6,88 \pm 0,33^*$	$10,36 \pm 0,49^{**}$
sCD40L, нг/мл	$0,49 \pm 0,09$	$1,74 \pm 0,05^*$	$2,75 \pm 0,16^{**}$

Примечания: * – отличия с контрольной группой достоверные ($p < 0,05$); # – отличия в сравнении с группой со II ФК стенокардии напряжения достоверные.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для углубленного анализа основная группа была разделена на подгруппы в зависимости от толерантности к физической нагрузке. Первую подгруппу составили пациенты со II ФК стенокардии (60 человек), вторую подгруппу – лица с III ФК стенокардии (48 человек). В *таблице 1* показаны результаты лабораторных исследований в основной и контрольной группах.

Как видно из приведенных данных, уровень СРБ у лиц контрольной группы был достоверно ниже, чем в основной группе, выраженность изменений увеличивалась по мере снижения толерантности. У лиц контрольной группы разница по данному показателю в сравнении с первой подгруппой составила 84,45% ($p < 0,05$), со второй подгруппой – 89,67% ($p < 0,05$). Различия между пациентами основной группы с различной толерантностью к физической нагрузке также оказались достоверными, составив -50,58% ($p < 0,05$).

При анализе экспрессии sCD40L у обследованных лиц показано, что рассматриваемый показатель увеличивался обратно пропорционально функциональному классу стенокардии. Экспрессия sCD40L по мере снижения толерантности к физической нагрузке возрастала, разница с контрольной группой для пациентов первой подгруппы составила 283,67% ($p < 0,05$), для лиц второй подгруппы – 351,02% ($p < 0,05$). Между лицами основной группы с различной толерантностью к физической нагрузке также определены достоверные различия, которые составили 36,73% ($p < 0,05$).

Характер ишемических изменений миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ описан в *таблице 2*. Длительность эпизодов ишемии миокарда увеличивалась при снижении толерантности к физической нагрузке. У пациентов второй подгруппы продолжительность ишемических эпизодов была достоверно выше, чем в первой подгруппе (различия составили 17,82% ($p < 0,05$) и 17,41% ($p < 0,05$) по каналам А и В соответственно. У лиц контрольной группы длительность депрессии ST в сравнении с данными у пациентов первой подгруппы по каналу А была ниже на 87,95% ($p < 0,05$), по каналу В различия составили 82,98% ($p < 0,05$). У лиц второй подгруппы разница также статистически значима, составляя 89,77% ($p < 0,05$) и 85,51% ($p < 0,05$) соответственно.

Для установления характера взаимосвязи между рассматриваемыми показателями проведен корреляционный анализ. По данным статистической обработки полученных

Таблица 2

Ишемические изменения миокарда у обследованных лиц по данным суточного мониторирования ЭКГ ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n=33)	Основная группа	
		1 подгруппа (n=60)	2 подгруппа (n=48)
Депрессия ST _A , мин	$9,72 \pm 0,55$	$80,65 \pm 1,66^*$	$95,02 \pm 1,61^{**}$
Депрессия ST _B , мин	$14,52 \pm 1,05$	$85,33 \pm 1,68^*$	$100,19 \pm 1,66^{**}$

Примечания: * – различия с контрольной группой достоверные ($p < 0,05$); # – различия с группой со II ФК стенокардии достоверные ($p < 0,05$).



результатов, у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК определена сильная положительная корреляционная связь между содержанием в крови СРБ и экспрессией sCD40L ($R=+0,88$). Кроме этого, продолжительность эпизодов ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ тесно коррелировала с экспрессией sCD40L и уровнем СРБ крови ($R=+0,61$ и $R=+0,79$ соответственно).

Среди основных механизмов патогенеза атеросклероза артериальных сосудов важное значение отводится воспалительному процессу, который, согласно теории Р. Libby, сопровождает все его стадии [10]. Остаются дискуссионными причины активации воспаления на уровне сосудов, рассматриваются такие факторы повреждения, как холестерин и его окисленные фракции, гипергликемия, оксидативный стресс, инфекционные агенты, курение и др. [1,15]. Воспалительный процесс неразрывно связан с эндотелиальной дисфункцией, повреждение эндотелия через активацию нуклеарного фактора κB , увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов и молекул адгезии [11]. Это привлекает к участку повреждения моноциты, позже трансформирующиеся в макрофаги, что является ведущим фактором атерогенеза [21]. Гиперпродукция цитокинов, по данным специализированной литературы, сопровождается повышением содержания в крови белков острой фазы, в том числе СРБ [18]. Последний является наиболее значимым предиктором ИБС или будущих сердечно-сосудистых катастроф среди маркеров воспаления [20]. СРБ под действием ИЛ-6 синтезируется в печени, в то же время он выделен из атеросклеротической бляшки, что предположило его локальную продукцию. К. Yasojima и соавт. отметили во много раз более высокие уровни мРНК СРБ в атероме в сравнении с печеночной тканью [7]. Прогностическую роль СРБ сравнивают с данными инструментальных исследований (результаты тредмил-теста и стресс-эхокардиографии) [6].

Система CD40/CD40L имеет важное значение в развитии атеросклеротического процесса, а также его сосудистых осложнений sCD40L, являясь представителем семейства факторов некроза опухолей, экспрессируются клетками атеросклеротической бляшки [12]. Так как основным его источником являются активированные тромбоциты, данный показатель рассматривают в качестве показателя активации тромбоцитов [4], а также фактора воспаления, что, в общем, может указывать на нестабильное течение ИБС. Прогностическое значение sCD40L у больных ОКС изучено в ряде многоцентровых исследований (CAPTURE, MIRACL, OPUS-TIMI) [16,17]. Рост в плазме крови содержания sCD40L ассоциировался с увеличением вероятности появления острых сердечно-сосудистых событий.

В проведенном исследовании у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией напряжения II и III ФК определены значения СРБ, достоверно превышающие соответствующие показатели лиц контрольной группы. Обнаружена взаимосвязь между уровнем СРБ и экспрессией sCD40L, что подтверждает возможность ис-

пользования данного показателя в качестве прогностического маркера развития сердечно-сосудистых событий. Данные согласуются с результатами исследования О.П. Шевченко и соавт., которые показали повышение уровня провоспалительных и протромботических показателей крови у больных ИБС [3]. В другом исследовании подтверждена роль повышения уровня sCD40L и СРБ в прогнозировании сердечно-сосудистых событий у пациентов после трансплантации сердца [2].

ВЫВОДЫ

У больных пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией напряжения II и III ФК отмечено повышение уровня sCD40L и СРБ в крови.

Определена сильная корреляционная зависимость между указанными показателями и длительностью ишемических изменений миокарда у указанной категории пациентов.

Перспективным направлением исследования является определение частоты отдаленных сердечно-сосудистых событий у больных стабильной стенокардией напряжения старших возрастных групп при высоких значениях СРБ и sCD40L, а также возможности медикаментозной коррекции определенных изменений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ватутин Н.Т. Роль воспаления в атерогенезе / Ватутин Н.Т., Ельский В.Н., Чупина В.А. // Журн. АМН Украины. – 2000. – Т. 3., №6. – С. 520–533.
2. Особенности воспалительного ответа у реципиентов трансплантированного сердца / Шевченко О.П., Орлова О.В., Олефиренко Г.А. и соавт. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2004. – №4. – С. 9–12.
3. Шевченко О.П. Клиническое значение растворимого CD40 лиганда у больных ишемической болезнью сердца / Шевченко О.П., Природова О.Ф., Шевченко А.О. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – №7. – С. 101–111.
4. CD40 Is Constitutively Expressed on Platelets and Provides a Novel Mechanism for Platelet Activation / Inwald D.P., McDowall A., Peters M.J. et al. // Circ.Res. – 2003. – Vol. 92. – P. 1041–1048.
5. CD40 ligand induces endothelial dysfunction in human and porcine coronary artery endothelial cells / Chen C., Chai H., Wang X. et al. // Soluble Blood. – 2008. – Vol. 112. – P. 3205–3216.
6. C-reactive protein and the stress tests for the risk stratification of patients recovering from unstable angina pectoris / Bazzino O., Ferreiros E.R., Pizarro R. et al. // Amer. J. Cardiology. – 2001. – Vol. 87. – P. 1235–1239.
7. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques / Yasojima K., Schwab C., McGeer E.G. et al. // Amer. J. Pathology. – 2001. – Vol. 158. – P. 1039–1051.
8. Hansson G.K. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease / G.K. Hansson // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1685–1695.
9. High sensitivity C-reactive protein biological variation and reference limits / O. Chenillot, J. Henny, J. Steinmetz [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2000. – Vol. 38. – P. 1003–1011.
10. Libby P. Inflammation and atherosclerosis / Libby P., Ridker P.M., Maseri A. // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 1135–1143.
11. Modulation of C-reactive protein mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs / Pasceri V., Chang J., Willerson J.T. et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 2531–2534.
12. Oxidized Low-Density Lipoprotein Augments and 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors Limit CD40 and



- CD40L Expression in Human Vascular Cells / *Schonbeck U., Gerdes N., Varo N. et al.* // *Circulation*. -2002.-Vol.106.-P.2888-2893.
13. Prevalence and non-invasive predictors of left main or three-vessel coronary disease: evidence from a collaborative international meta-analysis including 22 740 patients / *D'Ascenzo F., Presutti D.G., Picardi E. et al.* // *Heart*. – 2012. – Vol. 98, №12. – P. 914–919.
 14. *Rioufol G.* The vulnerable plaque: a necessary concept in the management of atherothrombosis / *Rioufol G., Finet G.* // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* – 2002. – Vol. 95, №12. – P. 1210–1214.
 15. *Ross R.* Atherosclerosis: an inflammatory disease / *R.Ross* // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 115–126.
 16. Soluble CD40 Ligand in Acute Coronary Syndromes / *Heeschen C., Dimmeler S., Hamm C.W. et al.* // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1104–1111.
 17. Soluble CD40L Risk Prediction After Acute Coronary Syndromes / *Varo N., de Lemos J.A., Libby P. et al.* // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 1049–1052.
 18. The prognostic value of CRP protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina / *Liuzzo G., Biasucci L.M., Gallimore J.R. et al.* // *New Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 331. – P. 417–424.
 19. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes / *Kolodgie F.D., Burke A.P., Farb A. et al.* // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2001. – Vol. 16, №5. – P. 285–292.
 20. Tissue-type plasminogen activator and C-reactive protein in acute coronary heart disease: a nested case-control study / *Gram J., Bladbjerg E.M., Moller L. et al.* // *J. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 247. – P. 205–212.
 21. *Zwaka T.P.* C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis / *Zwaka T.P., Hombach V., Torzewski J.* // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 1194–1197.

Сведения об авторах:

Крайдашенко О.В., д. мед. н., профессор, зав. каф. клинической фармакологии, фармации, фармакотерапии и косметологии ЗГМУ.
Шальмина М.А., очный аспирант каф. клинической фармакологии, фармации, фармакотерапии и косметологии ЗГМУ.

Поступила в редакцию 04.10.2012 г.