

Влияние терапии рамиприлом на sCD40L у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа

П.Г.Кравчун, О.И.Кадыкова

Харьковский национальный медицинский университет
Харьков, Украина

В статье проводится изучение влияния терапии рамиприлом на sCD40L у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом II типа. Было обследовано 105 пациентов. В результате проведенных исследований установлено снижение уровня sCD40L у больных сахарным диабетом на фоне проводимой терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, sCD40L, рамиприл.

ВВЕДЕНИЕ

Результаты эпидемиологических исследований подтверждают рост заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности от артериальной гипертензии (АГ) [8]. Все это обуславливает поиск новых методов диагностики и лечения АГ. Однако создание эффективных методов профилактики и лечения любого заболевания невозможно без выявления наиболее важных механизмов развития патологии и ее осложнений. Особую актуальность для современной медицины приобретает коморбидность АГ и сахарного диабета (СД) 2 типа ввиду общности патогенетических механизмов развития [6]. В последние годы все большее внимание ученых всего мира обращено на определение роли воспаления в развитии и прогрессировании АГ и СД 2 типа [3].

Доказано, что в плазме крови больных с ССЗ определяется повышение концентрации неспецифических маркеров воспаления, а именно: интерлейкина-1,4,6,10, фактора некроза опухоли (ФНО) – α , фибриногена, С-реактивного бел-

ка. Однако наибольшее число публикаций посвящено ФНО- α . Семейство ФНО, кроме ФНО- α и ФНО- β , включает в себя: FAS (CD95), FASL, TRAIL, CD40L, CD27L, CD30L, OX40, DR4 (TRAIL-R1), DR5 (TRAIL-R2) [7, 2]. Гомология аминокислотной последовательности среди рецепторов семейства ФНО высока. CD40L так же, как и другие лиганды, принадлежащие к данному семейству, проявляет свойства ко-стимулятора пролиферации Т-клеток, и, как и все остальные, экспрессируется активированными Т-клетками. Было показано, что процесс запрограммированной клеточной гибели вовлечен в элиминирование клонов аутореактивных лимфоцитов при нормальном функционировании иммунной системы. Опосредованный В-клеточный апоптоз блокируется при передаче сигнала через молекулу CD40 на поверхности В-клетки. Так как CD40L экспрессируется активированными Т-хелперными клетками, В-клетки могут удаляться путем апоптоза и активироваться при взаимодействии иммунной системы с внешним антигеном, который в норме может активировать Т-хелперные клетки. Таким образом, взаимодействие CD40-CD40L играет центральную роль на различных фазах В-клеточного ответа на Т-зависимые антигены. CD40L экспрессируется также на поверхности базофилов и тучных клеток. Использование этого маркера позволит более информативно характеризовать различные стороны воспалительного процесса при АГ и СД 2 типа.

Недавно были получены доказательства того, что взаимосвязь CD40 с его иммуномодулирующим лигандом CD40L, экспрессируемым в тромбоцитах, клетках сосудов и иммунных клетках, активно участвует в развитии атеросклероза и тромбоза и является связующим звеном между воспалением, атеросклерозом и тромбозом. Предполагается, что sCD40L является потенциальным индикатором риска

развития ССЗ. Его уровень повышен при инфаркте миокарда, сердечной недостаточности и остром нарушении мозгового кровообращения. В качестве предиктора сердечно-сосудистого риска sCD40L впервые был изучен в рамках проспективного исследования Women's Health Study [5], в которое были включены женщины среднего возраста без кардиологического и онкологического анамнеза. Повышенные уровни sCD40L коррелируют с риском повторных сердечно-сосудистых событий у больных с острым коронарным синдромом (CAPTURE, OPUS-TIMI 16, MIRACL).

Помимо этого, представленные данные свидетельствуют об участии системы CD40-CD40L в развитии СД и его сосудистых осложнений [1]. Сигналы, которые реализуются через рецептор CD40, вовлечены в формирование аутоиммунного процесса при СД 1 типа, воспалительные реакции с участием жировой ткани при СД 2 типа — в развитие диабетической макроангиопатии и нефропатии. Это позволяет рассматривать систему CD40-CD40L как универсальное звено патогенеза, объединяющее аутоиммунные нарушения, гипергликемию и сосудистые осложнения СД. Определение экспрессии CD40 в клетках (лимфоцитах, моноцитах, адипоцитах), а также уровня sCD40L в биологических жидкостях (крови и мочи) может использоваться для диагностики и прогнозирования течения аутоиммунных процессов при СД [4].

Дальнейшее изучение возможностей фармакологической коррекции системы CD40-CD40L может стать основой для разработки новых терапевтических подходов к лечению СД и его осложнений у больных АГ.

Целью исследования было изучить влияние терапии рамиприлом на sCD40L у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 105 больных АГ, находившихся на лечении в кардиологическом и инфарктном отделениях Харьковской городской клинической больницы №27. Все больные АГ были разделены на две группы: 1 группу составили больные с АГ и СД 2 типа (n=75); 2 группу составили больные с АГ без СД 2 типа (n=30). Средний возраст больных с АГ и СД 2 типа составил $63,34 \pm 2,11$ года, а 2 группы — $65,22 \pm 1,37$ года. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц. Диагноз АГ и СД верифицировали согласно действующим крите-

риям. Критериями исключения были тяжелая неконтролируемая АГ (АД > 200/110 мм рт.ст.), тяжелые заболевания печени, острое нарушение мозгового кровообращения или острый инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность, наличие терминальных стадий микрососудистых осложнений СД.

Больные с АГ и СД 2 типа с целью терапии получали рамиприл («Полаприл», «Polpharma»; «Pharmaceutical Works S.A.»; «Actavis h.f.»; «Actavis Ltd.», Польша/Исландия/Мальта) (n=30). Терапия продолжалась в течение 12 недель. Начальная доза рамиприла составила 2,5 мг. Титрование дозы препаратов происходило каждые две недели по стандартной схеме.

Исследование показателей проводилось до и после лечения.

Уровень глюкозы определяли глюкозооксидационным методом в капиллярной крови, взятой натощак. Нормальным считался уровень глюкозы 3,3-5,5 ммоль/л.

Определение содержания гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в цельной крови проводили фотометрическим методом по реакции с тиобарбитуровой кислотой с использованием коммерческой тест-системы фирмы «Реагент» (Украина) в соответствии с прилагаемой инструкцией.

Определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и коэффициента атерогенности (КА) проводили в сыворотке крови ферментативным фотокolorиметрическим методом наборами фирмы «Human» (Германия).

Определение уровня sCD40L проводили иммуноферментным методом с использованием коммерческой тест-системы производства фирмы «ELISA» (США).

В исследовании определяли антропометрические показатели объема талии (ОТ) и бедра (ОБ), индекса массы тела (ИМТ) Кетле = масса, кг / рост в м².

Полученные результаты представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение от среднего значения ($M \pm m$). Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета Statistica, версия 6,0. Оценку различий между группами при распределении, близком к нормальному, проводили с помощью критерия Пирсона. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 1

Значение sCD40L у больных с АГ и СД 2 типа (M±m)

Показатели	АГ + СД 2 типа (n=75)	АГ без СД 2 типа (n=30)	Контрольная группа (n=25)	Р
sCD40L, мг/мл	4,21±0,12	2,58±0,31	0,64±0,05	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании было определено значение sCD40L у больных АГ в зависимости от наличия СД (табл. 1).

При сочетании АГ и СД 2 типа, по результатам исследования, существует синергизм в патологическом и патогенетическом влиянии этих заболеваний на значение sCD40L.

Так, у больных с АГ и СД 2 типа определялось достоверно более высокое значение показателя sCD40L, что составило 4,21±0,12 мг/мл, по сравнению с больными без диабета и контрольной группой (p<0,05).

Уровень sCD40L был выше на 38,7% у больных при сочетании АГ и СД 2 типа, чем у больных группы сравнения, и на 84,8% больше показателей контрольной группы (p<0,05).

Анализ корреляционных связей между sCD40L и показателями углеводного обмена показал наличие прямой зависимости с уровнем HbA_{1c} (p<0,05, r=0,67).

sCD40L положительно коррелировал с ИМТ (p<0,05, r=0,47), ОХС (p<0,05, r=0,29), ТГ (p<0,05, r=0,43), ХС ЛПОНП (p<0,05, r=0,26), давностью АГ (p<0,05, r=0,52) и СД 2 типа (p<0,05, r=0,45) и негативно коррелировал с ХС ЛПВП (p<0,05, r=-0,52).

Что касается характера влияния на sCD40L некоторых факторов у больных с СД 2 типа, то они оказались такими: уровень артериального давления (АД) существенно не влиял на содержание sCD40L – у больных АГ I степени (содержание sCD40L составило 3,89±0,68 мг/мл), у больных АГ II степени (содержание sCD40L составило 4,01±0,45 мг/мл) и у больных АГ III степени (содержание sCD40L было 4,21±0,19 мг/мл) (p> 0,05).

Среди факторов, достоверно влияющих на уровень sCD40L установлены следующие: наличие СД, повышенная масса тела или ожирение, гиперлипидемия, давностью АГ и СД.

Это позволяет рассматривать систему CD40-CD40L как универсальное звено патогенеза, объединяющее аутоиммунные нарушения, гипергликемию и сосудистые осложнения СД.

При предварительном анализе выходные антропометрические (масса тела, ИМТ, ОТ и ОБ), гемодинамические (систолическое и диастолическое АД, частота сердечных сокращений, пульс) и биохимические показатели углеводного обмена в группе до и после лечения достоверно не отличались (p>0,05). На основании этого можно утверждать, что действие исследованного способа медикаментозной терапии реализовалось на идентичном фоне.

При изучении динамики sCD40L у больных с АГ и СД 2 типа было выявлено достоверное снижение исследуемого показателя после лечения с использованием рамиприла в дозе 10 мг в сутки на 29,5% (p<0,05) (табл.2).

Таким образом, рамиприл отвечает всем требованиям, предъявляемым к антигипертензивным препаратам, и обеспечивает не только адекватный суточный контроль АД, но и оказывает положительное метаболическое и противовоспалительное действия, что приводит к значительному снижению риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ и СД 2 типа.

ВЫВОДЫ

1. У больных с АГ и СД 2 типа по результатам исследования определялось более высокое значение показателя sCD40L, что составило 4,21±0,12 мг/мл по сравнению с больными без диабета и контрольной группой (p<0,05).
2. Среди факторов, достоверно влияющих на уровень sCD40L, установлены следующие: наличие СД, повышенная масса тела или ожирение, гиперлипидемия, давность АГ и СД.
3. На фоне терапии рамиприлом в суточной дозе 10 мг произошло достоверное снижение

ТАБЛИЦА 2

Динамика sCD40L у больных с АГ и СД 2 типа на фоне терапии рамиприлом (M±m)

Показатель	До лечения (n=75)	После лечения (n=30)	Р
sCD40L, мг/мл	4,21±0,12	2,97±0,14	<0,05

ние уровня sCD40L у больных с АГ и СД 2 типа на 29,5%, что говорит о положительных метаболических и противовоспалительных свойствах этого препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Effects of different LDL particles on inflammatory molecules in human mesangial cells / [E.Santini, R.Lupi, S.Baldi. et al.] // Diabetologia. — 2008. — №51 (11). — P. 2117-2225.
2. Enhanced levels of soluble CD40 ligand and C-reactive protein in a total of 312 patients with metabolic syndrome / [I.T.Unek, F.Bayraktar, D.Solmaz. et al.] // Metabolism. — 2010. — №59 (3). — P. 305-313.
3. The role of inflammation on atherosclerosis, intermediate and clinical cardiovascular endpoints in type 2 diabetes mellitus / [A.Ray, M.V.Huisman, J.T.Tamsma et al.] // Eur. J. Intern. Med. — 2009. — №20 (3). — P. 253-260.
4. Upregulation of CD40-CD40 ligand system in patients with diabetes mellitus / [Y.Jinchuan, W.Zonggui, C.Jinming et al.] // Clin. Chim. Acta. — 2004. — №339 (1-2). — P. 85-90.
5. Women's perceived control of their birth outcomes in the central pennsylvania women's health study. Implications for the Use of Preconception Care // [C. S. Weisman et al.] / Women's Health Issues. — №18. — 2008. — P. 17-25.
6. Амосова Е.Н. Диабет, преддиабет и сердечно-сосудистые заболевания: рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейской ассоциации по изучению диабета (ЕАИД). Ч. 1. / Е.Н.Амосова, М.А.Клунник // Серце і судини. — 2008. — №4. — С. 9-17.
7. Барбараш О.Л. Роль маркеров системы CD40/CD40L в прогнозировании сердечно-сосудистых событий при коронарном атеросклерозе / О.Л.Барбараш, А.В.Осокина // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2011. — №3. — С. 89-93.
8. Сакалош В.Ю. Перші підсумки всеукраїнського проекту для лікарів «Серцево-судинний ризик під контролем» / В.Ю.Сакалош // Медікс. Антиейджинг. — 2010. — №2. — С. 40-42.

П.Г.Кравчун, О.І.Кадикова. Вплив терапії раміприлом на sCD40L у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу. Харків, Україна

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, sCD40L, раміприл.

У статті наводиться вивчення впливу терапії раміприлом на sCD40L у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу. Було обстежено 105 пацієнтів. У результаті проведених досліджень встановлено зниження рівню sCD40L у хворих на цукровий діабет на фоні лікування.

P.Kravchun, O.Kadykova. The effect of ramipril on sCD40L in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. Kharkiv, Ukraine.

Key words: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, sCD40L, ramipril.

The study of the effects of ramipril on sCD40L in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus was showed in the article. 105 patients were examined. The level of sCD40L was decrease in patients with diabetes mellitus on a background therapy.

Надійшла до редакції 30.12.2012 р.