

## ЗНАЧЕННЯ sCD40L У ПРОГНОЗУВАННІ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Кадикова О. І.

*Харківський національний медичний університет*

У формуванні сучасних негативних медико-демографічних тенденцій у світі провідну роль відіграють серцево-судинні захворювання (ССЗ), які істотно впливають на основні показники здоров'я населення: захворюваність, смертність, інвалідність, тривалість і якість життя [1–3]. Одним із найважливіших чинників ризику розвитку ССЗ є артеріальна гіпертензія (АГ). На перебіг АГ суттєво впливає наявність супутньої патології. Найчастіше у пацієнтів з АГ зустрічаються надмірна вага або ожиріння та цукровий діабет (ЦД).

Вивчення механізмів розвитку ЦД та його судинних ускладнень у хворих на АГ залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини, тому що коморбідність цих патологій має спільний патогенетичний зв'язок і потенціє кардіоваскулярний ризик.

В останні два десятиріччя активно обговорюється роль хронічного імунного запалення в розвитку ЦД та його ускладнень у хворих на АГ [4]. Існують дані про те, що ЦД в більшості є автоімунним захворюванням, що характеризується появою автоагресивних клонів лімфоцитів, запальною інфільтрацією острівців підшлункової залози (інсуліт), наступною деструкцією  $\beta$ -клітин і абсолютною інсуліновою недостатністю.

Як відомо, у розвитку запального про-

цесу беруть участь різні типи клітин: лімфоцити, макрофаги, клітини ендотелію та інші. Міжклітинні взаємодії при запаленні здійснюються за допомогою молекул адгезії, цитокинів, факторів росту та інших сигнальних молекул, що передають інформацію від клітини до клітини.

Так, нещодавно увагу дослідників привернула система сигнальних молекул «Рецептор CD40 — ліганд CD40» (CD40—CD40L). Дана система бере участь у формуванні імунозапальних реакцій в серцево-судинній системі, у тромбоутворенні, розвитку автоімунних хвороб, реакціях відторгнення трансплантатів [5]. За даними багатьох дослідників, рівень CD40L підвищений у хворих на ЦД [6–12]. Виявлено позитивний зв'язок CD40L з глікемією, а також встановлено, що гіперглікемія та гіперінсулінемія підвищують експресію CD40L у тромбоцитах.

Представлені дані свідчать про участь системи CD40—CD40L у розвитку ЦД та його судинних ускладнень. Встановлено, що сигнали, які реалізуються через рецептор CD40, залучені у формування автоімунного процесу при ЦД 1 типу, запальні реакції за участі жирової тканини при ЦД 2 типу, у розвиток діабетичної макроангіопатії і нефропатії. Це дозволяє розглядати систему CD40—CD40L як універсальну ланку пато-

генезу, що об'єднує імунозапальні порушення, гіперглікемію і судинні ускладнення ЦД. Визначення експресії CD40 в клітинах (лімфоцитах, моноцитах, адипоцитах), а також рівня sCD40L в сироватці крові (sCD40L) та сечі може використовуватися для діагностики та прогнозування перебігу імунозапальних процесів при ЦД. Подальше вивчення можливостей фармакологічної корекції системи CD40—CD40L може стати основою

для розробки нових терапевтичних підходів до лікування ЦД і його ускладнень.

Метою поданого в статті фрагменту дослідження було визначення ролі sCD40L у прогнозуванні розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу та артеріальну гіпертензію на підставі побудови математичної моделі з використанням клінічних, біохімічних та гемодинамічних даних обстежених пацієнтів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 56 хворих на АГ, що перебували на лікуванні у кардіологічному та інфарктному відділеннях Харківської міської клінічної лікарні № 27.

Всі хворі на АГ були поділені на дві групи: група 1 — хворі на АГ з ЦД 2 типу ( $n = 30$ , середній вік  $63,34 \pm 2,11$  років), група 2 — хворі на АГ без ЦД 2 типу ( $n = 26$ , середній вік  $65,22 \pm 1,37$  років). Контролем були 25 практично здорових осіб (група 3). Діагноз АГ і ЦД верифікували згідно з чинними критеріями.

Вміст глікозильованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ ) в цільній крові визначали фотометричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням комерційної тест-систем фірми «Реагент» (Україна) відповідно з інструкцією виробника. Рівень sCD40L визначали імунферментним методом з використанням комерційної тест-систем фірми «ELISA» (США); рівень резистину — імунферментним методом з використанням комерційної тест-систем виробництва фірми «BioVendor» (Німеччина).

Добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) проводили з використан-

ням апарату АВРМ-02М фірми «Meditech» (Угорщина). Артеріальний тиск (АТ) визначали та реєстрували за стандартним протоколом через кожні 15 хв. у денний час (6–22 год.) та через кожні 30 хв. — у нічний (22–6 год.). Отримані дані аналізували за допомогою програмного забезпечення апарата за стандартними формулами. Визначали добові показники: середньодобові, денні, нічні, систолічний АТ (САТ), діастолічний АТ (ДАТ), пульсовий АТ, частоту серцевих скорочень (ЧСС), індекс варіабельності для САТ, ДАТ, ЧСС; добовий індекс САТ, ДАТ; індекс навантаження часом для САТ, ДАТ.

Ехо-КГ дослідження проводили у одно- й двомірному режимах за допомогою апарата УЗД «Радмір» T1228A (Україна).

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Ст'юдента. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ . Розрахунки математичної моделі зроблені за допомогою модуля Logistic Regression з пакета прикладних програм Statistica for Windows 5.5.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами було досліджено рівні sCD40L у хворих на АГ в залежності від наявності ЦД 2 типу (див. табл.).

Встановлено, що у хворих на АГ з супутнім ЦД 2 типу рівень sCD40L був значуще вищий, ніж у хворих без діабету та у порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

Це дозволяє розглядати систему CD40—CD40L як універсальну ланку патогенезу, що об'єднує імунозапальні порушення, гіперглікемію і судинні ускладнення ЦД у хворих на АГ.

Стратифікація ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу

Рівні sCD40L у хворих з артеріальною гіпертензією в залежності від наявності цукрового діабету ( $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ )

Показник	Група 1 АГ + ЦД 2 типу (n = 30)	Група 2 АГ без ЦД (n = 26)	Група 3 Контроль (n = 25)	p
sCD40L, мг/мл	4,21 ± 0,12	2,58 ± 0,31	0,64 ± 0,05	p <sub>1-2</sub> < 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05

та АГ передбачає загальну стратегію профілактики, лікування і прогнозу з урахуванням особистісних, медичних і соціальних характеристик пацієнта. Виходячи з цього, методологія з'ясування взаємозв'язків, що відображають метаболічні порушення у хворих на АГ, повинна відповідати вимогам системного аналізу та доказової медицини. Найбільш придатним для вирішення поставленої задачі є метод логістичної регресії.

Для дихотомічної логістичної регресії прогнозована змінна має лише два значення: «1» — подія відбулася і «0» — в супротивному випадку. Результат підрахунку при проведенні прогнозу попадає в інтервал 0–1 і може бути інтерпретований як ймовірність прогнозованої події. Такі властивості регресійного рівняння забезпечуються застосуванням наступного регресійного рівняння (логіт-перетворення):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-y}},$$

де  $p$  — ймовірність того, що відбудеться прогнозована подія;  $e$  — основа натуральних логарифмів 2,71;  $y$  — стандартне рівняння лінійної регресії:

$$y = x_1k_1 + x_2k_2 + \dots + x_nk_n + c,$$

де  $y$  — величина залежної змінної;  $x_i$  — значення незалежних змінних;  $k_i$  — коефіцієнти при незалежних змінних;  $c$  — константа.

Кожний з коефіцієнтів пропорційний вкладу незалежної змінної в прогнозований показник. Використовувався метод покрокової регресії, що дозволяє включати в модель лише предиктори з суттєвим вкладом в прогноз. Відносний внесок окремих предикторів виражається величиною статистики (Wald Chi-Square).

В модель ми включали змінні, що характеризують стан вуглеводного, ліпідного обміну, кардіогемодинаміки і ДМАТ у хво-

рих на ЦД 2 типу та АГ. Після відсівання менш значущих предикторів отримали наступний набір з шести змінних: концентрації резистину; глікозильованого гемоглобіну; sCD40L в крові; товщини міжшлуночкової перетинки (ТМШП); денної варіабельності САТ; ЦД.

Наявність серцево-судинних ускладнень кодували значенням «1», а їх відсутність як «0».

Логістична модель, що включає наведені показники, дозволила прогнозувати розвиток серцево-судинних ускладнень з чутливістю 90% і специфічністю 87%.

Для збільшення якості прогнозу ми замінили кількісні змінні їх поданням в ранжируваному вигляді. Ранг показника (в нашому випадку 0 або 1) призначався залежно від того, більше або менше його значення, ніж точка поділу (cut-off value) — величина при якій сума чутливості і специфічності досліджуваного незалежного показника по відношенню до прогнозованого є максимальною. Вибір точки поділу проводили шляхом побудови ROC (Receiver Operator Characteristic) кривих на площині чутливість — специфічність.

Площа під такою кривою є інтегральною характеристикою прогностичних якостей досліджуваного предиктора.

Розрахунок ймовірності розвитку ускладненого перебігу ЦД у хворих на АГ визначався за наступною формулою ризику серцево-судинних ускладнень (РССУ):

$$РССУ = \frac{1}{1 + Exp(-Y)},$$

де РССУ — ризик серцево-судинних ускладнень  $Y = \text{Резистин} \times 3,37 + \text{HbA}_{1c} \times 2,96 + \text{sCD40L} \times 2,33 + \text{варСАТ} \times 1,89 + \text{ТМШП} \times 1,74 - \text{ЦД} \times 1,57 - 3,94$ .

Змінні, що входять до рівняння, ко-

дували як «1» за наступних умов: резистин  $> 21$  мг/мл;  $\text{HbA}_{1c} > 11,4\%$ ;  $\text{sCD40L} > 4,01$  мг/мл; варіабельність САТ  $> 16$  мм рт.ст.; ТМШП  $< 1,35$  см.

Якщо умови не виконувалися змінні кодували нульовим значенням.

При використуванні кодованих змінних результат прогнозу покращився. Чутливість склала  $94\%$ , специфічність також  $94\%$ .

Сумарно помилковий прогноз розвитку серцево-судинних ускладнень склав лише  $6\%$ .

Отже, серед усіх показників, що вивчалися, найбільшу чутливість для прогнозування серцево-судинних ускладнень мав  $\text{sCD40L}$ , тому ми можемо стверджувати, що цей показник є маркером серцево-судинного ризику.

## ВИСНОВКИ

1. Рівень  $\text{sCD40L}$  у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім цукровим діабетом 2 типу є значно вищим, ніж у хворих без діабету. Це дозволяє розглядати систему  $\text{CD40-CD40L}$  як універсальну ланку патогенезу, що об'єднує імунзапальні порушення, гіперглікемію і судинні ускладнення цукровим діабетом у хворих на артеріальну гіпертензію.
2. Розроблена математична модель прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень продемонструвала значення  $\text{sCD40L}$  як маркера серцево-судинного ризику.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Зв'язок комплаєнсу при лікуванні артеріальної гіпертензії з психологічними чинниками особистості [Текст] / К.М. Амосова, Л.Є. Трачук, Н.В. Береза, Ю.В. Руденко // Серце і судини. — 2012. — № 1. — С. 85–92.
2. Сакалош, В. Ю. Перші підсумки всеукраїнського проекту для лікарів «Серцево-судинний ризик під контролем» [Текст] / В. Ю. Сакалош // Медікс. Антиейджинг. — 2010. — № 2. — С. 40–42.
3. Біловол, О. М. Основи діагностики, лікування та профілактики основних кардіологічних захворювань [Текст] / О. М. Біловол, П. Г. Кравчун // Учебний посібник для студентів V курсу медичних ВУЗів IV рівня акредитації: Харків, ХНМУ. — 2009. — Ч. 1. — 402 с.
4. The role of inflammation on atherosclerosis, intermediate and clinical cardiovascular endpoints in type 2 diabetes mellitus [Text] / A. Ray, M. V. Huisman, J. T. Tamsma [et al.] // Europ. J. Intern. Med. — 2009. — № 20 (3). — P. 253–260.
5. The  $\text{CD40/CD154}$  receptor/ligand dyad [Text] / U. Schönbeck, P. Libby // Cell. Mol. Life Sci. — 2001. — № 58. — P. 4–43.
6. Upregulation of  $\text{CD40-CD40}$  ligand system in patients with diabetes mellitus [Text] / Y. Jinchuan, W. Zonggui, C. Jinming [et al.] // Clin. Chim. Acta. — 2004. — № 339 (1–2). — P. 85–90.
7. Enhanced soluble  $\text{CD40}$  ligand contributes to endothelial cell dysfunction in vitro and monocyte activation in patients with diabetes mellitus: effect of improved metabolic control [Text] / F. Cipollone, F. Chiarelli, G. Davi, [et al.] // Diabetologia. — 2005. — № 48 (6). — P. 1216–1224.
8.  $\text{CD40}$  лиганд у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа [Текст] / О. П. Шевченко, О. Ф. Природова, О. В. Орлова, А. О. Шевченко // Росс. кардиол. журн. — 2006. — № 5. — С. 23–28.
9. Effect of atorvastatin on soluble  $\text{CD14}$ ,  $\text{CD40}$  Ligand, sE and sP-selectins and MCP-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: relationship to cholesterol turnover [Text] / V. Bláha, C. Andryš, A. Smahelová [et al.] // Pharmacol. Res. — 2006. — № 54 (6). — P. 421–428.
10. Soluble Pselectin and  $\text{CD40L}$  levels in subjects with prediabetes, diabetes mellitus, and metabolic syndrome—the Chennai Urban Rural Epidemiology Study [Text] / K. Gokulakrishnan, R. Deepa, V. Mohan, M. D. Gross // Metabolism. — 2006. — № 55 (2). — P. 237–242.
11. Effects of different LDL particles on inflammatory molecules in human mesangial cells [Text] / E. Santini, R. Lupi, S. Baldi [et al.] // Diabetologia. — 2008. — № 51 (11). — P. 2117–2225.
12. Enhanced levels of soluble  $\text{CD40}$  ligand and C-reactive protein in a total of 312 patients with metabolic syndrome [Text] / I. T. Unek, F. Bayraktar, D. Solmaz [et al.] // Metabolism. — 2010. — № 59 (3). — P. 305–313.

## **ЗНАЧЕННЯ sCD40L У ПРОГНОЗУВАННІ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ**

**Кадикова О. І.**

*Харківський національний медичний університет*

На підставі обстеження 56 хворих на цукровий діабет 2 типу та артеріальну гіпертензію вивчено значення sCD40L та наявність серцево-судинних ускладнень. У результаті проведених досліджень встановлено підвищення рівню sCD40L у хворих з цукровим діабетом. Розроблена математична модель прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень показала значення sCD40L як маркера серцево-судинного ризику.

**К л ю ч о в і с л о в а:** sCD40L, цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, серцево-судинні ускладнення.

## **ЗНАЧЕНИЕ sCD40L В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

**Кадыкова О. И.**

*Харьковский национальный медицинский университет*

На основании обследования 56 больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией изучено значение sCD40L и наличие сердечно-сосудистых осложнений. В результате проведенных исследований установлено повышение уровня sCD40L у больных сахарным диабетом. Разработанная математическая модель прогнозирования развития сердечно-сосудистых осложнений показала значение sCD40L как маркера сердечно-сосудистого риска.

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** sCD40L, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые осложнения.

## **THE VALUE OF sCD40L IN PREDICTING THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ARTERIAL HYPERTENSION**

**O. I. Kadykova**

*Kharkiv National Medical University*

The value of sCD40L and presence of cardiovascular complications were examined based on the investigation of 56 patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension. The level of sCD40L was increase in patients with diabetes mellitus. The mathematical model for prediction the development of cardiovascular complications has shown the value of sCD40L as a marker of cardiovascular risk.

**Key words:** sCD40L, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, cardiovascular complications.