



УДК 616.12.-009.72:615.273.53:612.017.1

Т. В. Завальська

Вплив антиагрегантної терапії на імунологічний статус у хворих на уперше виниклу стенокардію

(Представлено академіком НАН України О. О. Мойбенком)

Обстежено 42 хворих на уперше виниклу стенокардію (УВС) віком від 45 до 65 років і 18 клінічно здорових людей. Популяції і субпопуляції лімфоцитів визначали за методом моноклональних антитіл, імуноглобуліни Ig G, Ig A, Ig M та циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) у плазмі крові — за методом Манчіні. Результати дослідження показали, що комбінація клопідогрелю з аспірином (аспігрель) у базисній терапії хворих на УВС є більш ефективною порівняно з базисною терапією, яка включала тільки клопідогрель, про що свідчить позитивна динаміка переважної кількості показників імунного статусу хворих. Після проведеного лікування у хворих на УВС не виявлено повної нормалізації показників клітинного і гуморального імунітету, що, можливо, пов'язано з вираженим пригніченням загальної імунної відповіді у цієї категорії хворих і необхідністю пошуку нових лікарських засобів.

В усіх сучасних кардіологічних посібниках прийом антитромбоцитарних засобів є обов'язковим компонентом лікування ішемічної хвороби серця (ІХС) та стенокардії [1–4, 6, 8]. Зокрема, основними антитромбоцитарними препаратами в арсеналі сучасного лікаря є аспірин, тиклопідин, клопідогрель [9, 10]. Аспірин — „еталонний” і обов'язковий засіб антитромбоцитарної терапії у всіх хворих на ІХС, у яких немає протипоказань, а також при лікуванні хворих з атеросклерозом інших відділів судинного русла [3]. В основі антитромбоцитарної дії ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) лежить інгібування циклооксигенази та синтезу тромбоцитарного тромбоксану А₂. При призначенні аспірину пацієнтам зі стабільною стенокардією в середньому на 33% знижується ризик несприятливих серцево-судинних подій: інфаркту міокарда, раптової смерті [2–4, 6].

Клопідогрель інгібує агрегацію тромбоцитів, викликану АДФ, тромбіном, колагеном, тромбоксаном А₂ і фактором агрегації тромбоцитів. Крім того, при стабільній стенокардії тиклопідин знижує в'язкість крові, зменшуючи концентрацію фібриногену плазми. Подібно тиклопідину, клопідогрель є похідним тіенопіридину, однак перевершує тиклопідин за антитромботичним ефектом.

© Т. В. Завальська, 2014

У пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром, при наявності протипоказань або при виникненні побічних ефектів аспіріну можна застосувати альтернативні антиагреганти — тиклопідин або клопідогрель [1, 7, 9, 11]. Крім того, поєднання аспіріну і клопідогрелю дозволяє підвищити ефективність лікування гострого коронарного синдрому порівняно з застосуванням лише аспіріну (дослідження CURE, 2001) [7]. Відомо, що імунне запалення на сучасному етапі наукових досліджень розглядається як один з провідних механізмів атеросклерозу. Доцільним є проаналізувати зміни імунного статусу хворих з нестабільною стенокардією (НС) під впливом клопідогрелю і комбінованого препарату аспіргрелю, який поєднує клопідогрель з аспірином.

Мета нашого дослідження — вивчення динаміки змін клітинного та гуморального імунітету під впливом клопідогрелю і аспіргрелю у хворих на уперше виниклу стенокардію (УВС).

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 42 хворих на уперше виниклу стенокардію (УВС) віком від 45 до 65 років (середній вік становив 54,6–8,5 рока) і 18 клінічно здорових людей (КГ). Діагноз НС встановлювали на підставі Наказу МОЗ № 436 від 03.07.2006 р. (Протокол надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом без елевачії ST (інфаркт міокарда без зубця Q і нестабільна стенокардія). Код МКХ 10: I20 — I22.)). За класифікацією, наданою в рекомендаціях з діагностики та лікування НС Агенства США з політики в галузі охорони здоров'я та наукових досліджень за рекомендацією Є. Браунвальда (1996 р.) [5], для дослідження були взяті хворі з УВС (діагноз встановлюється протягом 28 днів від появи першого ангінозного нападу). В обстеження не включали хворих із серцевою недостатністю II Б та III стадії, миготливою аритмією, супутніми захворюваннями в стадії декомпенсації, онкологічними захворюваннями, захворюваннями опорно-рухового апарату.

Визначення популяції і субпопуляції лімфоцитів проводили методом моноклональних антитіл (визначення фенотипування лімфоцитів в тестах розеткоутворення з частинками, покритими моноклональними антитілами CD3, CD4, CD8, CD22), де CD3+ — популяція Т-лімфоцитів; CD4+ — субпопуляція Т-хелперів; CD8+ — субпопуляція Т-супресорів; CD22+ — популяція В-лімфоцитів. Імуноглобуліни Ig G, A, M та циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) у плазмі крові визначали за методом Манчіні.

Результати та обговорення. Після базисної терапії, яка включала клопідогрель, у хворих на УВС нормалізувалися такі показники клітинного імунітету: субпопуляція Т-хелперів (CD4+), субпопуляція Т-супресорів (CD8+), популяція В-лімфоцитів (CD22+), імунорегуляторний індекс (ІРІ). У хворих на УВС, терапія яких включала аспіргрель, крім наведених показників, виявлено ще нормалізацію популяції Т-лімфоцитів (CD+) (див. табл. 1).

Привертає увагу те, що у хворих на УВС, базисна терапія яких включала клопідогрель, не спостерігається позитивної динаміки показників гуморального імунітету, а у хворих, які приймали аспіргрель, нормалізувалися IgG і ЦІК.

Необхідно відзначити, що у досліджуваних пацієнтів обох груп після проведеного лікування виявлено достовірно нижчий вміст лімфоцитів і рівень IgA, що, можливо, пов'язано з пригніченням загальної імунної відповіді у хворих на ІХС.

При порівнянні динаміки клітинного і гуморального імунітету у хворих на УВС, які приймали базисну терапію з включенням клопідогрелю або аспіргрелю, спостерігається достовірна різниця за деякими показниками імунного статусу.

У хворих, що приймали аспіргрель, порівняно з хворими, терапія яких включала клопідогрель, виявлено достовірно вищий вміст лімфоцитів — на 18,8%, популяції Т-лімфоцитів

Таблиця 1. Динаміка імунологічних показників у хворих на УВС після лікування з включенням клопідогрелю і аспігрелю порівняно з КГ ($M \pm m$)

Показники	КГ (I)	УВС (II) (клопідогрель)	УВС (III) (аспігрель)	Р I-II	Р I-III	Р II-III
Лімфоцити, %	29,95–0,61	17,3–0,12	21,3–0,21	< 0,01	< 0,05	< 0,05
CD3+, %	49,3–2,7	39,4–1,18	47,34–1,18	< 0,01	> 0,05	< 0,05
CD4+, %	31,19–1,32	33,1–0,13	35,2–0,15	> 0,05	< 0,05	> 0,05
CD8+, %	20,59–0,97	19,6–0,51	20,54–0,34	> 0,05	> 0,05	> 0,05
CD22+, %	19,46–1,5	18,1–0,32	18,10,32	> 0,05	> 0,05	> 0,05
CD4/CD8	1,58–0,01	1,82–0,06	1,7–0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
IgA, г/л	2,34–0,07	1,91–0,03	1,85–0,06	< 0,05	< 0,05	> 0,05
IgM, г/л	1,05–0,09	1,06–0,04	1,09–0,07	> 0,05	> 0,05	> 0,05
IgG, г/л	10,96–0,84	12,16–0,43	10,24–0,37	< 0,05	> 0,05	< 0,05
ЦІК, ум. од.	1,42–0,06	3,7–0,52	2,01–0,12	< 0,05	> 0,05	< 0,05

(CD3+) — на 16,8%, а також достовірно менший рівень IgG — у 1,2 раза, рівень ЦІК — у 1,8 раза.

Порівнявши результати лікування хворих на УВС, які отримували базисну терапію з включенням клопідогрелю або аспігрелю з КГ, можна дійти висновку: у хворих, які отримували аспігрель, виявлено більше показників, які свідчать про позитивний розвиток патофізіологічних процесів, що, в свою чергу, може вказувати на позитивний розвиток захворювання в цілому.

Отже, можна зробити такі висновки.

1. Комбінація клопідогрелю з аспірином (аспігрель) у базисній терапії хворих на УВС є більш ефективною порівняно з базисною терапією, яка включала тільки клопідогрель, про що свідчить позитивна динаміка переважної кількості показників імунного статусу у хворих II групи.

2. Після проведеного лікування у хворих на УВС двох досліджуваних груп не спостерігається повної нормалізації показників клітинного і гуморального імунітету, що, можливо, пов'язано з вираженим пригніченням загальної імунної відповіді у цієї категорії хворих і необхідністю пошуку нових лікарських засобів.

1. Барышнікова Г. А. Роль клопидогреля в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // CONSILIUM MEDICUM. – 2012. – **11**, № 10. – Р. 130–137.
2. Грацианский Н. А. К выходу рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов “Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ” // Кардиология. – 2002. – **42**, № 1. – С. 4–14.
3. Жарінов О. И. Пріоритети лікування хронічної ішемічної хвороби серця // Медицина світу. – 2007. – № 8. – С. 23–28.
4. Anand S. S., Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a metaanalysis // JAMA. – 1999. – **282**. – Р. 20582067.
5. Braunwald E., Jones R. H., Mark D. B. et al. Diagnosing and Managing Unstable Angina // Circulation. – 1996. – **89**. – Р. 1449–1468.
6. CAPRIE Steering Committee. Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // Lancet. – 1996. – **348**. – Р. 132939.
7. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST. segment elevation // New Engl. J. Med. – 2001. – **345**. – Р. 494–502.
8. Collaborative metaanalysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients // BMJ. – 2002. – No 12. – **324** (7329). – Р. 7186.

9. *Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation* // N Engl. J. Med. – 2001. – No 16. – **347**, No 7. – P. 494–502.
10. *Hankley G. J., Sudlow C. L. M., Dunbabin D. W. et al. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel vs aspirin) for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients* // The Cochrane Library. – 2000. – Iss. 2. – Oxford: Update Software.
11. *Yusuf S., Mehta S. R., Zhao F. et al. On Behalf of the CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) Trial Investigators. Early and Late Effects of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes* // Circulation. – 2003. – **107**. – P. 966–972.

Національний медичний університет
ім. О. О. Богомольця, Київ

Надійшло до редакції 23.07.2013

Т. В. Завальська

Влияние антиагрегантной терапии на иммунный статус у больных с впервые возникшей стенокардией

Обследовано 42 больных с впервые возникшей стенокардией (ВВС) возрастом от 45 до 65 лет и 18 клинически здоровых людей. Популяции и субпопуляции лимфоцитов определяли методом моноклональных антител, иммуноглобулины Ig G, Ig A, Ig M и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в сыворотке крови — методом Манчини. Результаты исследования показали, что комбинация клопидогреля с аспирином (аспигрель) в базисной терапии больных с ВВС является более эффективной по сравнению с базисной терапией, которая включала только клопидогрель, о чем свидетельствует положительная динамика преобладающего количества показателей иммунного статуса больных. После проведенного лечения у больных с ВВС не выявлено полной нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета, что, возможно, связано с выраженным угнетением общего иммунного ответа у этой категории больных и необходимостью поиска новых лекарственных средств.

T. V. Zavalskaya

Antiplatelet therapy impact on immunological status in patients with recent onset of angina pectoris

The study involved 42 patients with recent onset of stenocardia (ROS) aged 45 to 65 and 18 clinically healthy individuals. Determination of populations and subpopulations of lymphocytes was performed by monoclonal antibodies. Determination of immunoglobulins Ig G, Ig A, Ig M and circulating immune complexes (CIC) in blood serum was performed by the Mancini method. The results showed that basic treatment of patients with ROS by clopidogrel with aspirin (aspigrel) combination is more effective than the basic treatment that included only clopidogrel, which was indicated by the positive trend of more indicators of patients' immune status. Full normalization of cellular and humoral immunity indices wasn't found in patients with ROS after treatment, which is possibly associated with a marked inhibition of the overall immune response in these patients and the need to find new drugs.