

УДК 616.127–005.8–036.11–085.22+615.376

ІМУНОМОДУЛЮЮЧА ДІЯ МІЛДРОНАТУ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА

Л.М. Копчак

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

Робота виконана в рамках планової науково-дослідної теми кафедри сімейної медицини ЛНМУ імені Данила Галицького “Вивчити вплив низькомолекулярного гепарину (фраксипарину) на клінічний перебіг, систему імунітету, зсідання крові і фібриноліз у хворих з гострими формами ішемічної хвороби серця”, номер держреєстрації 0196V13953.

Обстежено 58 хворих на інфаркт міокарда (ІМ) віком від 41 до 65 років. Визначали показники клітинного та гуморального імунітету в динаміці лікування за стандартними схемами та з додаванням триметилгідразинію пропіонату (мілдронату). При проведенні стандартної терапії виявлено дисбаланс показників імунітету, який корелював з важкістю захворювання. Додавання мілдронату до комплексного лікування хворих на ІМ сприяє нормалізації імунних показників, що проявилось зниженням плазмової концентрації імуноглобулінів та елімінації циркулюючих імунних комплексів.

Ключові слова. Інфаркт міокарда, лікування, імунітет, мілдронат.

Дослідженнями останніх років підтверджена роль запальних процесів як факторів прогресування атеросклерозу. У наших попередніх роботах ми показали, які зміни відбуваються при гострому інфаркті міокарда (ІМ) з боку імунологічної реактивності [1,3]. В даний час вважають, що імунні фактори можуть сприяти розвитку гострого інфаркту міокарда [6]. Зміни імунної реактивності, імовірно, є первинними в розвитку ускладнень ІХС [7]. Актуальним є пошук лікарських засобів з класу імуномодуляторів та вивчення імуномодулюючої дії тих препаратів, які застосовують при ІМ, що дозволило б впливати на патогенетичні механізми захворювання. У лікуванні хворих на ІХС застосовують лікарський засіб – триметилгідразинію пропіонат (Мілдронат). Механізм дії мілдронату полягає у зниженні синтезу карнітину і транспорту жирних кислот через клітинні мембрани [5]. Мілдронат є не тільки цитопротекторним засобом, але й володіє системною мультимодальною дією, як то: захищає ішемізовану зону, підвищує електричну стабільність міокарда, зменшує прояви серцевої недостатності [2,4]. Незважаючи на те, що мілдронат є аналогом карнітину, який впливає на імунологічні процеси в організмі, в клініці не вивчено імуномодулюючий аспект мілдронату.

Метою пропонованого дослідження було вивчити показники імунітету в динаміці лікування хворих на гострий інфаркт міокарда при стандартному лікуванні та з додаванням мілдронату.

Матеріал і методи дослідження. Під нашим спостереженням перебувало 58 хворих на ІМ віком від 41 до 65 років. Діагноз встановлювали на підставі клінічних, ензимологічних та електрокардіографічних критеріїв, рекомендованих Європейським кардіологічним товариством (ESC, 2007). Для оцінки стану клітинного імунітету проводили кількісне визначення субпопуляцій лімфоцитів непрямим флуоресцентним методом, використовуючи моноклональні антитіла до лейкоцитарних антигенів CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, вираховували імуноэффекторний індекс (ІЕІ) як співвідношення CD4+ до CD8+ клітин. Визначали концентрацію сироваткових імуноглобулінів А, М, G, концентрацію велико-, середньо- і дрібномолекулярних циркулюючих імунних комплексів (відповідно ЦК(в), (с) та (м)).

Всім хворим визначали показники імунітету в перші 24 години від початку захворювання. В подальшому хворі були розподілені на 2 групи, яким визначали показники імунітету на 14 добу захворювання. До I-ї групи увійшло 26 хворих на гострий ІМ, які отримували стандартне лікування з застосуванням антитромботичних препаратів, блокаторів β-адренергічних рецепторів, інгібіторів АПФ, нітратів, статинів; до II-ї групи – 22 хворих на гострий ІМ, яким до стандартної терапії додатково призначали мілдронат за наступною схемою: довенно по 5 мл 10% розчину починаючи з 1-2 доби захворювання протягом 5-7 діб, надалі по 0,5 г на добу перорально за два прийоми протягом 3 тижнів. У контрольну групу увійшли 24 практично здорові особи відповідного віку та статі.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою стандартних методів варіаційної статистики з використанням програми Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення. При дослідженні імунної реактивності на першу добу гострого ІМ виявлено зміни клітинної та гуморальної ланок імунної системи.

В усіх хворих спостерігали значне зниження кількості Т-лімфоцитів пропорційно до важкості захворювання та зниження кількості CD4+ та CD8+ Т-клітин ($p < 0,05$). Максимальна депресія хелперно-індукторної субпопуляції лімфоцитів виявлена при важкому перебігу ІМ, що може служити додатковим критерієм важкості захворювання. Кількість CD8+ Т-лімфоцитів знижена більшою мірою, ніж CD4+ клітин, що веде до збільшення ІРІ та відображає дисфункцію імунорегуляторних процесів. Ми спостерігали достовірне збільшення кількості CD16+ лімфоцитів, як реакцію на антигенне навантаження уже з перших годин захворювання. При поступленні виявлено підвищену кількість В-лімфоцитів. В результаті антигенного стимулу і хелперного сигналу В-лімфоцити диференціюються у плазматичні клітини, які продукують імуноглобуліни. Згідно з даними нашого дослідження, при гострому ІМ відмічено збільшення концентрації IgA та IgG і зниження – IgM. Дисбаланс імуноглобулінів може свідчити про неспецифічну поліклональну активацію В-лімфоцитів.

Таблиця 1

Зміни рівнів сироваткових імуноглобулінів при лікуванні хворих на інфаркт міокарда

Показник	Контрольна група	При поступленні	На 14 добу ІМ	
			1-ша група	2-га група
Ig A, г/л	1,97±0,06	3,33±0,06	4,70±0,05	3,26±0,05
Ig M, г/л	1,44±0,06	0,92±0,08	0,99±0,07	0,93±0,09
Ig G, г/л	13,49±0,04	22,2±0,07	19,8±0,08	18,6±0,06

Таблиця 2

Динаміка циркулюючих імунних комплексів при лікуванні хворих на інфаркт міокарда

Показник	Контрольна група	При поступленні	На 14 добу ІМ	
			1-ша група	2-га група
ЦК(в), ум. од.	33,07±4,39	21,1±4,47	34,8±5,46	25,3±4,48
ЦК(с), ум. од.	61,00±5,05	66,3±5,62	86,2±6,77	69,5±5,36
ЦК(м), ум. од.	404,93±26,61	390,3±62,3	494,6±67,8	403,3±66,7

Однією з найважливіших біологічних функцій імуноглобулінів є зв'язування антигена і утворення імунного комплексу. Останні модулюють клітинну і гуморальну імунну відповідь, супресуючи або стимулюючи її. Середньомолекулярні ЦК формуються за деякого надлишку антигена і мають великий патогенний потенціал через свою здатність активувати комплемент і гемокоагуляційний каскад. Великомолекулярні ЦК утворюються при надлишку антитіл і здатні зв'язувати комплемент. Вони захоплюються і поглинаються фагоцитами. У хворих на ІМ нами виявлено збільшення кількості сироваткових ЦК, в основному, за рахунок найбільш патогенних середньо- і дрібномолекулярних фракцій. Найвищий рівень ЦК(в) спостерігали у хворих з ІМ, у яких кількість CD16+ клітин також була найвищою. Ускладнений перебіг ІМ асоціювався з нижчим рівнем CD3+ та CD8+ лімфоцитів, збільшенням ІРІ та достовірно вищими показниками ЦК(м).

Лікування хворих на ІМ супроводжувалося змінами імунного статусу. Кількість Т-лімфоцитів та цитотоксичних Т-лімфоцитів була знижена протягом усього терміну спостереження в усіх хворих ($p < 0,05$), однак, порівняно з першою, на 14 добу їх кількість зросла, не досягнувши значення контрольного показника. Достовірних відмінностей у кількості Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій між хворими 1-ї та 2-ї груп не виявлено. Призначення мілдронату стимулює збільшення відносної кількості CD16+ Т-лімфоцитів. Так у хворих 2-ї групи їх кількість на 14 добу виявилася на 6,8% вищою, ніж у хворих 1-ї групи (рис.1). При ІМ некротизований міокард набуває антигенних властивостей, тому збільшення CD16+ Т-лімфоцитів має позитивне значення.

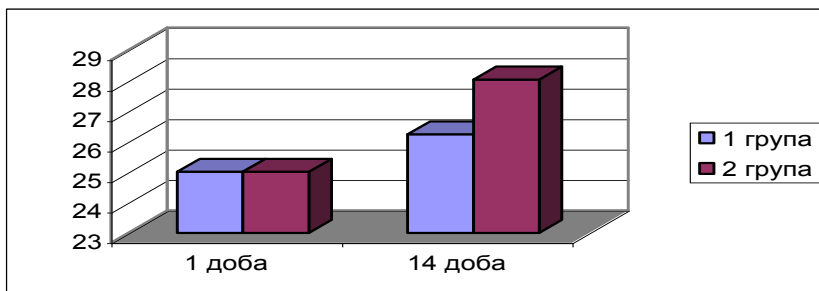


Рис. 1. Зміни відносної кількості натуральних кіллерів (%) при лікуванні хворих на інфаркт міокарда

Лікування за стандартними схемами супроводжується високим рівнем сироваткових імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів (табл.1). Додавання мілдронату до лікування суттєво впливає на рівень сироваткових імуноглобулінів. Так рівень IgA у хворих 2-ї групи на 31,9%,

а IgM та IgG – на 6,1% нижчі, ніж відповідні показники у хворих 1-ї групи. Зміни імуноглобулінів супроводжуються змінами циркулюючих імунних комплексів. У хворих, яким додано мілдронат, виявлено позитивну динаміку ЦІК у вигляді зниження їх кількості. В той час, як у хворих 1-ї групи на 14 добу спостереження кількість ЦІК зростала, рівень ЦІК у хворих 2-ї групи повертався до нормальних значень, за винятком ЦІК(с) (табл. 2).

Таким чином, додавання мілдронату до комплексного лікування позитивно впливає на імунологічну реактивність у гострому періоді інфаркту міокарда. Термін спостереження за нашими пацієнтами складав 14 діб. Протягом цього часу достовірної різниці у клінічному перебігу ІМ не виявлено, хоча спостерігали тенденцію до меншої кількості аритмій. Подальшими задачами, які випливають з даного дослідження, є вивчення впливу мілдронату на клінічний перебіг до 30-ї доби та прогноз хворих на ІМ.

Висновки

Зміни імунітету у хворих на інфаркт міокарда під впливом стандартного лікування потребують додаткової корекції. Додавання триметилгідразинію пропіонату (Мілдронат) до лікувальних схем виявило позитивний вплив на показники імунітету. Під дією мілдронату спостерігали збільшення кількості натуральних кіллерів як клітин захисту від антигенного навантаження організму. У пацієнтів, яким застосовували мілдронат, спостерігали елімінацію циркулюючих імунних комплексів з крові та зниження рівня імуноглобулінів А, М, G. Виявлені зміни відкривають перспективи щодо подальшого дослідження цієї проблеми.

Література

1. Заремба Є.Х. Особливості імунних змін при гострих формах ішемічної хвороби серця / Є.Х. Заремба, Н.А. Слаба, Л.М. Копчак // Сімейна медицина. – 2004. – № 2 (8). – С.52-53.
2. Мкртчян В.Р. Тактика применения средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда / В.Р. Мкртчян // Учебное пособие. – Москва. – 2008. – 20 с.
3. Слаба Н.А. Імунологічна реактивність організму у хворих з інфарктом міокарда і нестабільною стенокардією / Н.А. Слаба, Л.М. Копчак, Л.Є. Лаповець // Матеріали VII національного конгресу кардіологів України. – Дніпропетровськ, 2004. – С. 258.
4. Солейко О. Енергетичний захист міокарда у хворих із хронічною постінфарктною аневризмою лівого шлуночка / О. Солейко // Ліки. – 2004. – №10. – С. 124-126.
5. Солошенко О. Мілдронат: аспекти метаболічної терапії при захворюваннях серцево-судинної системи / О. Солошенко // Український медичний часопис. – 2010. – №1. – С. 39-41.
6. T helper type 1 lymphocyte drive inflammation in human atherosclerotic lesion / M. Benagiano, A. Azzuri, A. Ciervo [et al.] // Proc. Natl. Acad. USA. – 2003. – Vol. 100. – P.6658-6663.
7. Transfer of CD4+ T cells aggravated atherosclerosis in immunodeficient apolipoprotein E knockout mice / X. Zhou, A. Nicoletti, R. Elhage, G. Hansson // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P.2919.

Резюме

ІМУНОМОДУЛЮЮЧА ДІЯ МІЛДРОНАТУ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА

Копчак Л.М.

Обстежено 58 хворих на інфаркт міокарда (ІМ) віком від 41 до 65 років. Визначали показники клітинного та гуморального імунітету в динаміці лікування за стандартними схемами та з додаванням триметилгідразинію пропіонату (мілдронату). При проведенні стандартної терапії виявлено дисбаланс показників імунітету, який корелював з важкістю захворювання. Додавання мілдронату до комплексного лікування хворих на ІМ сприяє нормалізації імунних показників, що проявилось зниженням плазмової концентрації імуноглобулінів та елімінації циркулюючих імунних комплексів.

Ключові слова. Інфаркт міокарда, лікування, імунітет, мілдронат.

IMMUNE MODELING EFFECT OF MILDRONATUM IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

Копчак Л.

58 patients with myocardial infarction (MI), aged 41-65 years were observed. Determined parameters of the cellular and humoral immunity were determined in dynamics of treatment with standard algorithms and with addition trimethylgydrazinium propionate (mildronatum). Standard treatment algorithms reveled imbalance of the immune system parameters, correlating with severity of the disease. Addition of mildronatum to complex menagement of patients with MI promotes normalization of immune system parameters via reduction of plasma immunoglobulin and elimination of circulating immune complexes.

Key words: myocardial infarction, management, immune system, mildronatum.

Стаття надійшла 12.04.10