

# Клінічні дослідження

УДК 616.12-005.4:612.017-085.355

*С.В. Білецький, М.І. Демешко*

## ПОКАЗНИКИ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ІНГІБІТОРАМИ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮВАЛЬНОГО ФЕРМЕНТУ

Кафедра сімейної медицини (зав. – проф. С.В. Білецький),  
кафедра кардіології і функціональної діагностики (зав. – проф. В.К. Ташук)  
Буковинської державної медичної академії

**Резюме.** Обстежено 128 хворих на ішемічну хворобу серця. У 34 пацієнтів діагностовано стабільну стенокардію (СС) II-III ф.к., у 16 – нестабільну стенокардію (НС), у 32 – не Q-інфаркт міокарда (не Q-ІМ), у 46 – Q-ІМ. Контрольна 1-а група хворих отримувала базисну терапію захворювання. Хворим на СС та ІМ 2-ї групи крім базисної терапії призначався каптоприл (12,5-25 мг двічі на добу), 3-ї групи – базисна терапія і еналаприл (5-10 мг двічі на добу). Визначали вміст у плазмі крові імуноглобулінів класу А (IgA), G (IgG), М (IgM), 3-го та 4-го компонентів комплементу (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), кількість циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Встановлено вірогідне підвищення вмісту IgA, IgG (ІС, Q-ІМ), ЦІК (СС, НС, не Q-ІМ, Q-ІМ), комплементу C<sub>3</sub> (Q-ІМ). Проведена терапія (14 днів) викликала позитивний вплив на імунні показники (ЦІК, C<sub>3</sub>) в усіх групах хворих, особливо при застосуванні каптоприлу. Кількість IgA, IgG нормалізувалася тільки у хворих на Q-ІМ, які на фоні базисної терапії отримували каптоприл і еналаприл.

**Ключові слова:** стенокардія, інфаркт міокарда, імуноглобуліни, комплемент, циркулюючі імунні комплекси, каптоприл, еналаприл.

**Вступ.** Сучасна експериментальна і клінічна медицина має чисельні докази участі імунних механізмів у розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та інфаркту міокарда (ІМ) [3,6,7]. Дані літератури про вміст імуноглобулінів та комплементу у хворих на ІХС та ІМ є суперечливими [4,6,7]. Найбільші зміни імунного статусу виявляють за повторного ІМ [4]. Сформовані внаслідок перенесеного ІМ імунні порушення зумовлюють розвиток повторного ІМ. Виявлення занадто високих імунологічних показників свідчить про загрозу розвитку ускладнень інфаркту, а низьких величин за тяжкого перебігу - про загрозу летального кінця. За думкою К.Д. Бабова [4], поряд із прямою специфічною дією імунних комплексів на міокард і судинну стінку при ІХС та ІМ, проявляється і непрямий ефект, опосередкований активацією системи згортання крові. У літературі недостатньо вивчена динаміка імунної відповіді у хворих на ІХС та ІМ у процесі лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ).

**Мета дослідження.** Вивчити стан гуморального імунітету у хворих на стенокардію та інфаркт міокарда, зміни його показників під впливом терапії каптоприлом та еналапридом.

**Матеріал і методи.** Обстежено 128 хворих на ІХС віком від 28 до 76 років (57,7±2,85), з них чоловіків – 73,5%, жінок – 26,5%. У 34 хворих діагностовано стабільну стенокардію (СС) напруги II-III ФК, у 16 – нестабільну стенокардію (НС); діагноз не Q-ІМ встановлено у 32 хворих, Q-ІМ - у 46 хворих. Групу контролю склали 29 здорових донорів віком від 28 до 50 років. До комплексного обстеження пацієнта входили аналіз ЕКГ, велоергометрична проба, черезстравохідна електрокардіостимуляція та холтеровське моніторування ЕКГ, ЕхоКС. Вміст у плазмі крові імуноглобулінів (Ig) класу А (IgA), G (IgG), М (IgM), 3-го та 4-го компонентів комплементу (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>) визначали на імунохімічному аналізаторі "Array Protein System" (США). Кількість циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали за методикою Кректона (1973) в модифікації Гашкової [5].

При призначенні лікування хворі на СС і ІМ розподілені на три групи. Хворі на СС першої контрольної групи приймали нітрати, β-адреноблокатори, антагоністи кальцію, дезагреганти, метаболічні препарати (базисна терапія). У контрольній групі хворих на ІМ базисна терапія доповнювалася анальгетиками, антитромботичними препаратами.

Хворим на СС і ІМ 2-ї групи крім базисної терапії призначався каптоприл (12,5-25 мг двічі на добу), 3-ї групи – еналаприл (5-10 мг двічі на добу). Через 14 днів комплекс обстежень було повторено в повному обсязі.

Статистичний аналіз результатів дослідження проведено на комп'ютері "Pentium-150" методом прямих і непрямих різниць.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Зміни в імунологічному статусі хворих у порівнянні з контролем характеризувалися вірогідним підвищенням вмісту ЦІК у плазмі крові при всіх формах ІХС. Вміст ІgА і ІgG плазми крові був істотно вищим контролю при НС і Q-ІМ, а  $C_3$  - тільки при Q-ІМ. Збільшення концентрації ІgА, ІgG і  $C_3$  при не Q-ІМ, так само, як і при СС, статистично невірогідне. При всіх формах ІХС вміст ІgМ і  $C_4$  плазми крові змінювалося неістотно ( $p > 0,05$ ).

Аналіз змін показників гуморального імунітету у хворих на ІХС у процесі лікування виявив наступне. У всіх групах хворих на СС вміст Іg класу А, G, М, концентрація  $C_3$  і  $C_4$  до і після лікування істотно не відрізнялися від показників у здорових ( $p > 0,05$ ). Відзначена тенденція до зменшення концентрації ІgА і ІgG,  $C_3$  у II та III групах хворих, збільшення ІgМ у I і II групах пацієнтів. У контрольній групі хворих на СС після базисної терапії концентрація ЦІК знизилася на 13% ( $p < 0,05$ ), залишаючись вірогідно вищою контрольних величин (на 25%,  $p < 0,05$ ). У II і III групах пацієнтів після базисної терапії у поєднанні з каптоприлом або еналаприлом встановлене більш істотне зниження вмісту ЦІК (на 26% і 24%, відповідно,  $p < 0,05$ ). При цьому після лікування кількість ЦІК у цих групах хворих істотно не відрізнялася від показників у здорових осіб ( $p > 0,05$ ).

Вихідні дані Іg,  $C_3$  і  $C_4$  у всіх трьох групах хворих на не Q-ІМ істотно не відрізнялися від контрольних величин. Як і у хворих на СС, рівень ЦІК у хворих на не Q-ІМ був вірогідно вищим ( $p < 0,05$ ), ніж у здорових. Після лікування відзначене вірогідне зниження концентрації ІgG при проведенні базисної терапії в поєднанні з каптоприлом (II група), зменшення вмісту ЦІК у всіх досліджуваних групах пацієнтів ( $p < 0,05$ ) і їх нормалізації в II і III групах. Рівень ЦІК у I контрольній групі знизився на 17%, залишаючись після лікування вищим, ніж у здорових ( $p < 0,05$ ), у II і III групах - на 29%.

Найбільш виражені зміни імунного статусу виявлені у хворих на Q-ІМ. У всіх досліджуваних групах пацієнтів встановлене вірогідне ( $p < 0,05$ ) підвищення вмісту ІgА і ІgG, комплементу  $C_3$ , ЦІК. Після базисної терапії в поєднанні з ІАПФ (таблиця) у II і III групах хворих встановлено ймовірне ( $p < 0,05$ ) зниження і нормалізація концентрації ІgА і ІgG, комплементу  $C_3$ . Вміст ЦІК також вірогідно знизився після лікування в II і III групах пацієнтів, проте в III групі хворих і після лікування рівень цього показника залишався істотно вище ( $p < 0,05$ ) контрольних величин. У I контрольній групі пацієнтів на Q-ІМ, що одержували базисну терапію без ІАПФ, відзначене вірогідне зниження концентрації тільки комплементу  $C_3$  і ЦІК. Проте вміст останнього і після лікування залишався ймовірно вищим контролю ( $p < 0,05$ ). Зниження кількості ІgА і ІgG виявилось невірогідним.

Отже, найбільш характерними змінами в імунологічному статусі хворих на ІХС є підвищення вмісту ЦІК (при СС, НС, не Q-ІМ, Q-ІМ) і третього компонента комплексу ( $C_3$ ) у плазмі крові (при Q-ІМ).

Проведена терапія зумовила позитивний вплив на імунні показники (ЦІК - в усіх групах хворих,  $C_3$  - при Q-ІМ), особливо при застосуванні ІАПФ, у першу чергу каптоприлу. Кількість імуноглобулінів плазми крові (ІgА, ІgG) нормалізувалася тільки в основних групах хворих на Q-ІМ, які на фоні базисної терапії отримували каптоприл і еналаприл.

Оцінка виявлених змін імунного статусу у хворих на ІХС повинна проводитися з урахуванням сучасного стану знань про імунопатогенез атеросклерозу [4,6]. При вивченні імунних механізмів атерогенезу дослідження комплексів ліпопротеїн-антигену (ЛП-АТ) стає більш важливим, ніж визначення антитіл (імуноглобулінів) до модифікованих ліпопротеїнів. Одним із фізіологічних лігандів імунних комплексів є комплемент (С). Отримані дані про наявність у практично здорових осіб комплексів ЛП-АТ-С (ЛП-Іg-С), підвищення їх кількості при ІХС, що найбільш виражено при дестабілізації процесу, збігається з даними літератури про зміни титрів антитіл до модифікованих ліпопротеїнів низької щільності [8].

У результаті зв'язування молекули комплексу з відповідним рецептором ендотеліальної клітини відбувається фіксація на ендотелію ІgG і ІgМ через Fc-фрагмент, активація комплексу *in situ* і пошкодження ендотеліальних клітин. Комплемент також сприяє посиленню фагоцитозу моноцитами імунних комплексів [6].

Показники імунної системи у хворих на Q-ІМ у процесі лікування ( $\bar{x} \pm S\bar{x}$ ).

Показник	Здорові, n=29	Базисна терапія, n=16				Базисна терапія + калгопріл, n=15				Базисна терапія + еналопріл, n=15			
		До лікування	Після лікування	$\Delta S\bar{x}$		До лікування	Після лікування	$\Delta S\bar{x}$		До лікування	Після лікування	$\Delta S\bar{x}$	
Ig A, МГ/ДЛ	264,83± 8,17	348,70± 31,62*	296,20± 28,12	29,05	361,51± 38,60*	270,34± 24,50**	28,36		355,02± 33,99*	275,30± 30,62**	23,9		
Ig G, мг/дЛ	1185,33± 57,54	1420,02± 84,06*	1295,40± 66,03	66,72	1501,32± 106,24*	1196,10± 70,01**	106,44		1472,50± 99,00*	1207,39± 79,04**	88,00		
Ig M, мг/дЛ	205,71± 14,19	240,00± 19,16	232,30± 21,30	14,61	228,09± 16,98	219,05± 20,80	17,13		236,91± 24,40	227,13± 17,30	22,83		
Комплемент C <sub>3</sub> , мг/дЛ	109,71± 6,33	146,20± 13,08*	120,45± 13,20**	11,8	152,20± 15,30*	122,50± 11,96**	12,88		160,72± 14,12*	118,24± 12,12**	19,25		
Комплемент C <sub>4</sub> , мг/дЛ	10,97±1,35	25,61±5,08	23,72±2,91	3,25	24,06±4,35	22,13±3,11	2,87		23,06±3,28	21,68±2,66	3,04		
ГГК, опт. од.	110,40± 8,08	194,60± 18,24*	156,45± 11,98**	14,50	189,12± 22,30*	137,15± 12,99**	20,40		184,02± 16,54*	150,06± 13,22**	16,00		

**Примітки:** \* - вірогідність ( $p < 0,05$ ) у порівнянні зі здоровими; \*\* - вірогідність ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з даними до лікування

Розвиток ІМ призводить до додаткових імунних зрушень [4]. У хворих на Q-ІМ виявлено високий рівень антитіл до актину і колагену, високий рівень міозин- і тропонінмістких ЦІК. Тобто, виникнення зони некрозу у хворих на гострий ІМ створює умови для утворення антитіл проти серцевого м'язу. Активация В-лімфоцитів при ІМ сприяє підвищеному виробленню антитіл до міокарда, інтенсивному утворенню ЦІК, посиленню некротичних та зниженню відновних процесів у зоні інфаркту.

Період зниження в крові хворих на гострий ІМ вмісту ЦІК та Іg, що входять до їх складу, можна пояснити захопленням імунних комплексів клітинами системи макрофагів. Цей механізм є провідним, на нашу думку, у випадках зниження концентрації ЦІК та Іg сироватки крові зі сприятливим клінічним перебігом захворювання.

Необхідно також враховувати, що імунна система є регулятором проліферації та репаративних процесів. Тому виявлене нами зниження концентрації ЦІК, Іg, комплекменту у хворих на ІМ у процесі лікування можна пояснити, очевидно, нормалізуючим впливом ІАПФ на процеси фізіологічної рівноваги В/Т системи імунітету, що порушені в бік переваги В-системи. Тобто, кардіо- і вазопротекторна дія ІАПФ у хворих на ІХС та ІМ здійснюється не тільки у вигляді усунення вегетативного дисбалансу [2], покращанні коронарного кровообігу [1], але й шляхом більш швидкого, у порівнянні з контролем, усунення імунопатологічних зрушень. Останнє, скоріш за все шляхом активации Т-системи імунітету, призводить до прискорення проліферативних і репаративних процесів, що слід вважати позитивним моментом у хворих на ІМ.

#### **Висновки.**

1. Найбільш характерними змінами в імунному статусі у хворих на ІХС (СС, НС, не-Q-ІМ, Q-ІМ) є підвищення вмісту ЦІК плазми крові. Концентрація ІgA, ІgG зростає при НС та Q-ІМ, а 3-го компонента комплекменту – тільки при Q-ІМ.

2. Застосування ІАПФ у хворих на ІХС, особливо при ІМ, покращує показники імунної системи. Виявлена перевага каптоприлу перед еналаприлом, можливо, пояснюється наявністю в молекулі першого SH-групи.

**Перспектива подальших досліджень** полягає у проведенні кореляційних взаємозв'язків між показниками імунної системи, коронарного резерву (за даними ЕКГ) та внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ІМ при лікуванні ІАПФ.

**Література.** 1. Демешко М.І. Динаміка деяких сумарних показників ЕКГ у хворих на інфаркт міокарда в зв'язку з лікуванням інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту // Гал. лікар. вісник. – 2001. – Т.8, число 1.– С. 41–43. 2. Демешко М.І., Білецький С.В., Бобильов О.В. Зміни варіабельності ритму серця у хворих на стабільну стенокардію та інфаркт міокарда під впливом лікування інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту // Бук. мед. вісник. – 2000. – Т.4, №3. – С. 63–67. 3. Лутай М., Ломаковський О., Гивриленко Т. та ін. Синдром імунного запалення при хронічних формах ішемічної хвороби серця // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т.6, №4. – С. 97–99. 4. Бабов К.Д. Особенности иммунного статуса у больных с различными клиническими формами ишемической болезни сердца. II. Роль аутоиммунных изменений в определении характера постинфарктного периода и риска развития повторного инфаркта миокарда // Укр. кардіол. ж. – 1995. – № 2. – С. 22–26. 5. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. Меншикова В.В. – М.: Медицина, 1987. – С. 292. 6. Малая Л.Т., Серик С.А. Факторы гуморального иммунитета, медиаторы клеточных реакций и эндотелиальная дисфункция при ишемической болезни сердца // Ж. Акад. мед. наук Украины. – 1998. – Т. 4, № 1. – С. 64–76. 7. Радова Н.Ф. Характеристика иммунологических изменений у больных с острым коронарным синдромом. Сообщение 1: Оценка параметров иммунного статуса // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2003. – №2. – С. 43–51. 8. Bello-mo G., Maggi E., Poli M. et al. Autoantibodies against modified low-density lipoproteins in NIDDM // Diabetes. –1995.–V.44, №1.- P.60–66.

## **PARAMETRS OF HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE IN THE TREATMENT BY MEANS OF THE ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS**

*S.V.Biletskyi, M.I.Demeshko*

**Abstrakt.** The authors have examined 128 patients with ischemic heart disease. 34 patients were diagnosed as having stable angina (SA) of functional class II-III, unstable angina (UA) was disclosed in 16 persons, 32 patients suffered from non-Q-infarction of the myocardium (non Q-IM) and 46 – Q-IM. The control group of patients underwent a course of basic therapy of the disease. Captopril (12,5-25 mg twice per diem) was prescribed to the patients with SA and IM of the second group in addition to basic therapy, whereas the 3<sup>rd</sup> group was administered basic therapy and enalapril (5-10 mg, twice per diem). The blood plasma content of immunoglobulins of

class A (IgA), G (IgG), M (IgM), components 3,4 of the complement ( $C_3$ ,  $C_4$ ), the amount of circulating immune complexes (CIC) were evaluated. A reliable increase of the content of IgA, IgG (UA, Q-IM), CIC (SA, UA, non Q-IM, Q-IM), complement  $C_3$  (Q-IM) was established. The course of therapy lasting 14 days exerted a positive effect on the immune parameters (CIC,  $C_3$ ) in all the patient groups, especially with the use of captopril. The amount of IgA, IgG normalized only in the Q-IM patients who received captopril and enalapril against a background of basic therapy.

**Key words:** angina pectoris, myocardial infarction, immunoglobulins, complement, circulating immune complexes, captopril, enalapril.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2004. – Vol. 8, №3-4. - P.6-10

*Надійшла до редакції 23.07.2004 року*