

## THE PATTERN OF MORTALITY FROM ISHEMIC AND HEMORRHAGIC STROKE IN POLTAVA CITY DURING THE LAST TWENTY YEARS (1981-2000)

*I. I. Delva*

**Abstract.** The article is devoted to the determination of the pattern of mortality from cerebrovascular diseases in Poltava city during the last twenty years. The investigation revealed a growth of the overall number of deaths, especially during the last decade, an increase of hemorrhagic pathology, prevalent men's mortality, an overall tendency towards rejuvenescence of the cerebrovascular diseases. The analysis of the last decade revealed a prevalence of mortality with pathology of the carotid basin, hemorrhagic stroke and localization of a process in the vertebrobasilar basin.

**Key words:** cerebrovascular diseases, ischemic stroke, hemorrhagic stroke, mortality.

Ukrainian Medical Stomatological Academy (Poltava)

*Надійшла до редакції 19.01.2001 року*

УДК 616.12-008.64-085.355:612.017.2

*М.І.Демешко*

### ПОКАЗНИКИ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ТА НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ КОРОНАРНІ СИНДРОМИ У ЗВ'ЯЗКУ З ЛІКУВАННЯМ ІНГІБІТОРАМИ АНГІОТЕНЗИН- ПЕРЕТВОРЮВАЛЬНОГО ФЕРМЕНТУ

Кафедра госпітальної терапії, ЛФК та спортивної медицини (зав. - проф. В.К.Ташук)  
Буковинської державної медичної академії

**Резюме.** Обстежено 135 хворих на гострі коронарні синдроми (ГКС) і 41 - на стабільну стенокардію. Визначали показники гуморального імунітету та неспецифічної резистентності організму у зв'язку з лікуванням каптоприлом та еналаприлом на фоні базисної терапії. Встановлено позитивний вплив інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту на імунні показники, рівень протеолізу та вміст білків гострої фази у сироватці крові хворих з ГКС, особливо при застосуванні каптоприлу.

**Ключові слова:** гострі коронарні синдроми, інфаркт міокарда, гуморальний імунітет, неспецифічна резистентність організму, каптоприл, еналаприл.

**Вступ.** Дослідження останніх років свідчать про істотну роль у розвитку атеросклеротичних уражень судинної стінки імунізапальних процесів, індукованих модифікованими ліпопротеїнами низької щільності [8, 11]. Однією з ланок імунізапальності атеросклерозу є активація та uszkodження ендотелію, що призводить до дисбалансу між релаксуючими й констрикторними факторами, між антикоагулянтними і прокоагулянтними медіаторами, промоторами та інгібіторами росту. Розвиток гострого інфаркту міокарда (ІМ), який супроводжується утворенням вогнища асептичного запалення в міокарді, призводить до додаткових імунологічних зсувів.

Серед багатьох ланок захисту організму від чужорідних чинників, крім імунних механізмів, відіграють роль і філогенетично більш стародавні утворення, серед яких велике значення відводять білкам гострої фази (БГФ). Встановлено достовірний вплив розмірів зони некрозу міокарда на рівень ряду БГФ впродовж усього госпітального періоду захворювання при ІМ [12].

**Мета дослідження.** Провести порівняльний аналіз впливу інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту каптоприлу та еналаприду на імунні показники й стан неспецифічної резистентності організму у хворих на гострі коронарні синдроми (ГКС) з метою обґрунтування їх кардіопротекторної дії.

**Матеріал і методи.** Обстежено 135 хворих на ГКС віком від 28 до 76 років ( $57,3 \pm 2,75$ ), з них чоловіків – 70,5%, жінок – 29,5%. У 16 хворих діагностовано нестабільну стенокардію (НС), у 38 – дрібновогнищевий ІМ (ДВ ІМ), 41 – великовогнищевий ІМ (ВВ ІМ), 40 – трансмуральний ІМ (ТМ ІМ). Групи контролю склали 41 хворий на стабільну стенокардію (СС) напруги II-III функціональних класів та 29 здорових донорів віком від 28 до 50 років.

За лікуванням хворі на СС і ІМ розподілені на три групи. Хворі СС першої (I) контрольної групи приймали нітрати,  $\beta$ -адреноблокатори, антагоністи кальцію, дезагреганти, метаболічні препарати (базисна терапія). У контрольній (I) групі хворих на ІМ базисна терапія доповнювалась анальгетиками, антитромботичними препаратами. Хворим на СС і ІМ другої групи (II), крім базисної терапії, призначався каптоприл (12,5-25 мг двічі на добу), третьої групи (III) – еналаприл (5-10 мг двічі на добу).

Вміст у плазмі крові імуноглобулінів (Ig) класу A (IgA), G (IgG), M (IgM), 3-го та 4-го компонентів комплементу ( $C_3$ ,  $C_4$ ), кількість циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), білків гострої фази –  $\alpha_1$ -інгібітору протеїназ ( $\alpha_1$ -ІІ),  $\alpha_2$ -макроглобуліну ( $\alpha_2$ -МГ),  $\alpha_1$ -кислого глікомукопротеїну ( $\alpha_1$ -кГП), гаптоглобіну, трансферину визначали за допомогою реактивів фірми "Beekman" (США) на імунохімічному аналізаторі "Array Protein System" (США). Визначення протеолітичної активності крові проводилось із використанням реактивів фірми "Simko Ltd" (Україна). Використовували колорогенні сполуки: азоальбумін (лізис низькомолекулярних білків), азоказеїн (лізис високомолекулярних білків), азокол (лізис колагену). Дослідження проводили при надходженні хворих до стаціонару, а також на 13-14-й день лікування. Статистичний аналіз результатів дослідження проведено на комп'ютері "Pentium – 150" за програмою "Excel-7" методом непрямих і прямих різниць із визначенням критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Зміни в імунологічному статусі хворих у порівнянні з контролем характеризувалися достовірним підвищенням вмісту ЦІК сироватки крові при всіх формах ГКС і СС. Концентрація IgA і IgG сироватки крові була істотно вище контролю при НС, ВВ ІМ і ТМ ІМ, а  $C_3$  – тільки при ВВ ІМ і ТМ ІМ. Збільшення концентрації IgA, IgG і  $C_3$  при ДВ ІМ, так само, як і при стабільній стенокардії, статистично недостовірно. При всіх формах ГКС та СС вміст IgM і  $C_4$  сироватки крові змінювався неістотно ( $p > 0,05$ ).

Білки гострої фази зазнавали значних змін при всіх формах ГКС. Встановлено достовірне підвищення концентрації  $\alpha_1$ -кГП, гаптоглобіну і зниження кількості трансферину сироватки крові. При стабільній стенокардії зазначені показники БГФ практично не відрізнялися від таких у здорових ( $p > 0,05$ ). В усіх групах хворих на ГКС і СС достовірно зростає лізис низькомолекулярних (азоальбуміну) і високомолекулярних (азоказеїну) білків плазми крові, підвищувався рівень  $\alpha_1$ -ІІ у хворих на ВВ ІМ та ТМ ІМ, зниження концентрації  $\alpha_2$ -МГ у хворих на ТМ ІМ.

У контрольній групі хворих на СС після базисної терапії концентрація ЦІК знизилася на 13% ( $p < 0,05$ ), залишаючись достовірно вищою контрольних величин на 25% ( $p < 0,05$ ). У другій і третій групах пацієнтів після базисної терапії сумісно з каптоприлом або еналаприлом вміст ЦІК знижувався на 26% і 24%, відповідно ( $p < 0,05$ ). Після лікування зазначений показник не відрізнявся контрольних величин ( $p > 0,05$ ).

У хворих на ДВ ІМ, які отримували базисну терапію з каптоприлом (II група), достовірно знижувалася концентрація IgG, зменшився вміст ЦІК у всіх досліджуваних групах пацієнтів ( $p < 0,05$ ) і їхньої 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 істотні зміни імунного статусу виявлені у хворих на Q-ІМ (ВВ ІМ та ТМ ІМ). Після базисної терапії в сполученні з ІАПФ у II і III групах хворих нормалізувалася концентрація IgA і IgG.  $C_3$ . Вміст ЦІК після лікування вірогідно знизився в II групі пацієнтів, в III групі хворих залишався істотно вищим ( $p < 0,05$ ) контрольних величин. У I контрольній групі пацієнтів з Q-ІМ, що одержували базисну терапію без ІАПФ, відзначене достовірне зниження концентрації тільки  $C_3$  і ЦІК. Проте вміст останнього і після лікування залишався вірогідно вище контролю ( $p < 0,05$ ). Зниження кількості IgA і IgG виявилось недостовірним (табл.).

Після базисної терапії у хворих на СС гальмувався лізис азоальбуміну, азоказеїну, проте різниця статистично недостовірна. Показники деградації низько- і високомолекулярних білків (лізис азоальбуміну, азоказеїну) після лікування залишались вірогідно вищими ( $p < 0,05$ ), ніж у здорових. Лізис азоколу в процесі ліку-

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

Показник	Здорові, n=29	Базисна терапія, n=16			Базисна терапія + каптоприл, n=15			Базисна терапія + еналаприл, n=15		
		До лікування	Після лікування	$\Delta Sx$	До лікування	Після лікування	$\Delta Sx$	До лікування	Після лікування	$\Delta Sx$
Ig A, MG/DL	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, MG/DL	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, MG/DL	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
Комплекмент	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
C <sub>3</sub> , MG/DL										
Комплекмент	20,97±1,35	25,61±3,08	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
C <sub>4</sub> , MG/DL										
ЦК, 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

Примітка. \* – достовірність ( $p < 0,05$ ) в порівнянні зі здоровими.

\*\* – достовірність ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з даними до лікування.

вання залишався практично на одному рівні. У II і III групах хворих на стенокардію після комплексної терапії із застосуванням ІАПФ зниження лізису азоальбуміну, азоказеїну і азоколу виявилось більш істотним ( $p < 0,05$ ), ніж у I групі (базисна терапія). Проте повної нормалізації цих показників, за винятком лізису азоколу, не відбулося. Вміст БГФ сироватки крові та інгібіторів протеїназ у процесі лікування істотно не змінився у всіх групах хворих на СС.

Динаміка показників протеолізу у хворих на ДВ ІМ у процесі проведення загальноприйнятої терапії, а також при її сполученні з ІАПФ практично не відрізнялася від такої ж у хворих на СС. Виняток складає тільки лізис колагену, який до і після лікування коливався в межах нормальних величин.

В усіх групах хворих на ДВ ІМ після проведеної терапії відзначена тенденція до нормалізації концентрацій  $\alpha_1$ -кГП, хоча достовірність зниження цього показника встановлена тільки в II групі пацієнтів. Рівень гаптоглобіну знизився ( $p < 0,05$ ) як у контрольної (I), так і основних (II, III) групах хворих. Концентрація трансферину у пацієнтів на ДВ ІМ до лікування була нижчою, ніж у контролі, хоча різниця статистично недовірлива ( $p > 0,05$ ). Після лікування в контрольній (I) групі хворих на ДВ ІМ концентрація трансферину залишалася без істотних змін при достовірному підвищенні в основних (II і III) групах пацієнтів.

Динаміка величин протеолізу у хворих на ВВ ІМ контрольної (I) і основних (II, III) груп у процесі лікування не відрізнялася від такої у хворих на ДВ ІМ. З боку БГФ у другій групі хворих (базисна терапія + каптоприл) встановлено достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження концентрації і нормалізацію  $\alpha_1$ -ІІ,  $\alpha_1$ -кГП, гаптоглобіну, підвищення вмісту  $\alpha_2$ -МГ і трансферину. У III групі хворих (базисна терапія + еналаприл) виявлене достовірне зниження вмісту і нормалізація  $\alpha_1$ -ІІ, гаптоглобіну. Концентрація  $\alpha_1$ -кГП і трансферину у цій

групі хворих після лікування нормалізувалася ( $p < 0,05$ ). Зростання кількості  $\alpha_2$ -МГ статистично недостовірно. У контрольній (I) групі хворих на ВВ ІМ динаміка показників БГФ у процесі лікування виявилася менш помітною. Зниження концентрації  $\alpha_1$ -ІІ,  $\alpha_1$ -кГП статистично недостовірне. Вміст гаптоглобіну знизився несуттєво ( $p > 0,05$ ), залишаючись вищим за норму ( $p < 0,05$ ), концентрація трансферину не зазнала істотних зрушень.

У хворих на ТМ ІМ контрольної (I) і основних (II, III) груп динаміка лізису низькомолекулярних (азоальбуміну) і високомолекулярних (азоказеїну) білків сироватки крові в процесі лікування виявляла таку ж тенденцію, як і при ДВ ІМ і ВВ ІМ. Початково підвищений у всіх трьох групах хворих на ТМ ІМ лізис азоколу нормалізувався тільки при застосуванні на фоні базисної терапії каптоприлу (II група) й еналаприлу (III група). У контрольній (I) групі хворих зниження цього показника недостовірне.

Базисна терапія із застосуванням каптоприлу (II група) призвела до достовірного зниження концентрації  $\alpha_1$ -ІІ,  $\alpha_1$ -кГП, гаптоглобіну, підвищення вмісту  $\alpha_2$ -МГ і трансферину. Рівні  $\alpha_1$ -ІІ,  $\alpha_2$ -МГ і  $\alpha_1$ -кГП при цьому нормалізувалися. У хворих III групи (базисна терапія + еналаприл) відзначене достовірне зниження вмісту  $\alpha_1$ -ІІ, гаптоглобіну, підвищення концентрації  $\alpha_2$ -МГ і трансферину. Зменшення вмісту  $\alpha_1$ -кГП статистично недостовірне. У контрольній групі (I) хворих на ТМ ІМ відзначена тільки тенденція ( $p > 0,05$ ) до зменшення концентрації  $\alpha_1$ -ІІ,  $\alpha_1$ -кГП, гаптоглобіну та зростання вмісту  $\alpha_2$ -МГ і трансферину.

Оцінка динаміки стану показників імунної системи в процесі лікування повинна проводитися з урахуванням клінічного перебігу захворювання. Так, за даними літератури [15], 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 (на поверхні макрофагів, а також нейтрофілів, еозинофілів є рецептори комплементу) [1]. Цей механізм є провідним, за нашою думкою, у випадках поєднання зниження концентрації ЦІК та Іg сироватки крові зі сприятливим клінічним перебігом захворювання. Виявлене нами зниження концентрації ЦІК, Іg, комплементу у хворих на ГКС у процесі лікування можна пояснити нормалізуючим впливом ІАПФ на процеси фізіологічної рівноваги В/Т системи імунітету. Тобто, кардіопротекторна і вазопротекторна дія ІАПФ у хворих на ІХС та ІМ здійснюється не тільки у вигляді усунення вегетативного дисбалансу, покращанні коронарного кровообігу [6,7], але й шляхом більш швидкого усунення імунопатологічних зрушень. Останнє, скоріш за все шляхом активації Т-системи імунітету, призводить до прискорення проліферативних і репаративних процесів, що слід вважати позитивним моментом у хворих на ІМ.

Серед багатьох ланок захисту організму від чужорідних факторів, крім імунних механізмів, відіграють роль і філогенетично більш стародавні утворення, серед яких велике значення відводять білкам гострої фази (БГФ). БГФ діють на клітини, що беруть участь не тільки в ранніх реакціях захисту (нейтрофіли, моноцити), але й у більш віддалених подіях, які визначають власне імунну відповідь (лімфоцити) [14]. Доведена залежність між рівнем кардіоспецифічних ферментів при ІМ та інтенсивністю гострофазної відповіді [12]. За нашими даними, серед хворих на ГКС максимальне значення  $\alpha_1$ -кГП і гаптоглобіну спостерігалось за ТМ ІМ.

Важливу роль у регулюванні протеолізу відіграють антипротеїнази, серед яких найбільш важливими є  $\alpha_1$ -ІІ та  $\alpha_2$ -МГ. Концентрація інгібіторів протеїназ у плазмі підвищується під час запалення або пошкодження тканини внаслідок виходу цього білка у кров, де він взаємодіє з ушкодженими тканинами та з вивільненими клітинними протеїназами. Антипротеазна активність вважається одним з елементів неспецифічної резистентності організму [3]. Інгібітори протеолізу можна розглядати як першу гуморальну ланку захисту організму [4]. Інтерес дослідників до вивчення антипротеазної активності сироватки крові ( $\alpha_1$ -ІІ) зумовлений компенсаторною функцією цього фактора при біохімічній адаптації організму в гострому періоді ІМ [2].

Одну з причин послідовного розширення зони початкового некрозу при ІМ багато хто з дослідників пов'язує з патологічним (перебіг за типом автолізу) впливом протеолітичних ферментів некротизованих кардіоміоцитів і лейкоцитів на кардіоміоцити навколoneкротичної зони, що призводить до їх некрозу [13].

#### **Висновки.**

1. У хворих на ГКС зростає вміст ЦІК та білків гострої фази сироватки крові. Рівень третього компонента комплементу ( $C_3$ ) зростає тільки при ВВ ІМ і ТМ ІМ, а імуноглобулінів (ІgА, ІgG) – при НС, ВВ ІМ і ТМ ІМ. Протеолітична активність

плазми крові збільшується не тільки при ГКС (НС, ДВ ІМ, ВВ ІМ, ТМ ІМ), але і при стабільній стенокардії. Вміст інгібіторів протеолізу підвищується тільки при Q-ІМ.

2. Застосування ІАПФ (каптоприл, еналаприл) у хворих на ГКС покращує показники імунної системи та неспецифічної резистентності організму. Імуноглобуліни (IgA, IgG) сироватки крові нормалізуються в групах хворих на Q-ІМ, які на фоні базисної терапії отримували каптоприл або еналаприл.

**Література.** 1. *Алекперов Р.Т., Мазкова Л.И.* Иммуная система и регенераторные процессы // Клин. медицина. - 1991. - Т.69, № 6. - С. 17-23. 2. *Антипротеазная активность сыворотки крови и уровень  $\alpha_1$ -протеазного ингибитора у больных инфарктом миокарда / Орлов В.И., Солод Н.Н., Юнусов М.А., Радзевич А.Э.* // Кардиология. - 1990. - Т.30, № 5.- С. 64-66. 3. *Бабак О.Я., Талалай І.В.* Протеїназо-інгібіторна система та її вплив на окремі фактори неспецифічного і специфічного імунного захисту організму // Бук. мед. вісник. -1999. - Т. 3, № 4. - С. 214-218. 4. *Веремеенко К.Н.* Протеолитические ферменты и их ингибиторы. новые области применения в клинике: Обзор // Лікарська справа. -1994. -№1. -С.8-13. 5. *Вплив блокади синтезу ангіотензину II на тканинну протеолитичну активність серця щурів з експериментальним інфарктом міокарда / Сухотник Р.Г., Кухарчук О.Л., Чіпко Т.М., Фролов А.В.* // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. -1999. - № 2. - С. 56-59. 6. *Демешко М.І.* Динаміка деяких сумарних показників ЕКГ у хворих на інфаркт міокарда при лікуванні інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту // Галицький лікарський вісник. - 2001. - Т. 8, число 1. - С. 41-43. 7. *Демешко М.І., Білецький С.В., Бабильов 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. 8. *Дзюк Г.В., Коваль Е.А.* Значение изменений иммунологического статуса в определении характера течения атеросклероза и ИБС // Журн. АМН України. -1996. - Т. 2, № 2. - С. 317-333. 9. *Какулия М.Ш., Панченко В.М.* Функциональные свойства тромбоцитов и ингибиторы протеолитических ферментов крови у больных с острыми формами ишемической болезни сердца // Кардиология. - 1998. - Т.28, №5. - С.42 - 46. 10. *Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н.* Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. - М.,1989. - 320 с. 11. *Малая Л.Т., Сірик С.А.* Факторы гуморального иммунитета, медиаторы клеточных реакций и эндотелиальная дисфункция при ишемической болезни сердца // Журн. АМН Украины. -1998. -Т. 4, № 1. - С. 64-76. 12. *Маркеры воспалительного ответа и размери инфаркта миокарда / Коронкин И.М., Чукаева И.И., Орлова Н.В., и др.* // Кардиология. - 1993. - Т.33, № 1. - С. 46-47. 13. *Троцюк В.Р.* Інгібітори протеїназ в комплексному лікуванні хворих інфарктом міокарду: Автореф. дис. ... к. мед. н. - Київ, 1993. - 22 с. 14. *Фрейдлин И.С., Назаров П.Г.* Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков // Вестник Российской АМН. - 1999. - № 5. - С. 28-32. 15. *Циркулирующие иммунные комплексы и иммуноглобулины у больных с острым крупноочаговым инфарктом миокарда / Фесенко И.Т., Выговский В.П., Ютанов В.И., и др.* // Брачебное дело. Лікарська справа. - 1992. - № 8. - С. 69-71. 16. *Inhibitors of the Haemostasis and related Systems in patients with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris // Hoffmeister H.V., Ruf W., Heller W., Seipel Z.* / Fibrinolysis. -1995. -Vol.9, №1. -P.104-108.

## HUMORAL IMMUNITY INDICES AND NONSPECIFIC RESISTANCE OF THE BODY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROMES TREATED WITH INHIBITORS OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYMES

*M.I. Demeshko*

**Abstract.** 135 patients with acute coronary syndromes (ACS) and 41 with angina pectoris were examined. The indices of humoral immunity and nonspecific resistance of the body were determined in connection with the administration of captopril and enalapril against a background of basic therapy. It was possible to establish a positive effect of inhibitors of the angiotensin-converting enzyme on the immune indices, the level of proteolysis and the protein content of acute phase in the blood serum of ACS patients, especially while using captopril.

**Key words:** acute coronary syndromes, myocardial infarction, humoral immunity, unspecific resistance of the body, captopril, enalapril.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 4.05.2001 року