

# ПОКАЗНИКИ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ІЗ ЗУБЦЕМ Q ПОХИЛОГО ВІКУ ТА ЇХНІ ЗМІНИ НА ТЛІ ЛІКУВАННЯ ІНГІБІТОРОМ АПФ СПІРАПРИЛОМ У РІЗНИХ ДОЗАХ

*К.М. Амосова, В.В. Чоп'як, О.В. Рябцев, Н.О. Карел*

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ  
Національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів  
Центральна міська клінічна лікарня, Київ*

**Ключові слова:** гострий інфаркт міокарда із зубцем Q, похилий вік, інгібітор АПФ спіраприл, цитокіни, ендотеліальна дисфункція, ендотелін-1.

Серцево-судинні хвороби посідають перше місце у структурі смертності та інвалідизації населення України. Вони є причиною смерті майже 50% хворих та інвалідності — 33% [6]. Тому актуальним залишається вивчення різних аспектів патогенезу цих хвороб і поліпшення методів лікування.

Розвиток медичної науки та фундаментальні дослідження останніх років свідчать про важливу роль імунного запалення як у атерогенезі [5, 13, 22], так і у розвитку гострих форм ІХС [3,12]. Разом із тим, існують публікації, в яких зазначається відсутність змін системної активності цих цитокінів, як у разі стабільної, так і нестабільної стенокардії [14].

Дослідження рівня прозапальних цитокінів у разі гострого інфаркту міокарда (ГІМ) є недостатньо вивченою проблемою. Існують окремі дані щодо підвищення вмісту в сироватці крові інтерлейкіну (ІЛ) 1 $\beta$  — головного медіатора місцевого запального процесу і гострофазової відповіді на рівні організму — та С-реактивного протеїну в першу добу ГІМ з їх зниженням до 28-ї доби [9, 15]. Одним з найважливіших регуляторних цитокінів є ІЛ-10, під впливом якого гальмується клітинна імунна відповідь. Проте дослідження рівня цього цитокіну у хворих на ГІМ практично не проводили.

Згідно із сучасними даними важливу роль у патогенезі ІХС відіграє дисфункція ендотелію судинної стінки [5, 13]. Ендотелій синтезує та/або експресує на своїй поверхні біологічно активні речовини, що модулюють тромбоутворення: фактор Вільбранда, ендотеліальний фактор релаксації —

NO, простациклін, тромбомодулін, антитромбін III, тканинний активатор плазміногену, інгібітор тканинного активатора плазміногену та низку інших [1, 14, 17, 21]. Наявність і вираженість дисфункції ендотелію у хворих з документованим ураженням вінцевих судин серця сьогодні є доведеним маркером несприятливого прогнозу [7]. Водночас праці, присвячені оцінці функції ендотелію у разі гострого інфаркту міокарда із зубцем Q, поодинокі [20], а дослідження у хворих похилого віку відсутні.

Серед препаратів, що істотно поліпшують прогноз у хворих на ГІМ із зубцем Q, особливе місце посідають інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Встановлено їхню здатність збільшувати синтез простагландинів E<sub>2</sub> та I<sub>2</sub>, ендотеліального фактора розслаблення та зменшувати продукцію ендотеліну (ЕТ)-1 [1, 2, 4, 7]. Клінічну ефективність цих препаратів у хворих на ГІМ із зубцем Q встановлено у низці багатоцентрових досліджень — ISIS-4, 1995; GISSI-3, 1994; AIRE, 1993; TRACE, 1995 [8, 11, 16, 19]. Проте кількість хворих похилого віку, охоплених цими дослідженнями, дуже невелика, а вплив інгібіторів АПФ на стан системного запалення у цієї категорії пацієнтів взагалі не вивчався. Залишається відкритим також питання про дозозалежність ефекту інгібіторів АПФ. Результати поодиноких прямих клінічних порівнюваних досліджень (NETWORK, 1995; ATLAS, 1998), виконаних у хворих з хронічною серцевою недостатністю, є неоднозначними.

Мета роботи — оцінити показники системного імунного запалення та ендотеліальної дисфункції у

пацієнтів на ГІМ із зубцем Q похилого віку та їх змін на тлі терапії із застосуванням різних доз інгібітору АПФ спіраприлу за даними визначення сироваткового рівня цитокінів і ET-1.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами було обстежено 40 хворих на первинний ГІМ із зубцем Q, госпіталізованих до Центральної міської клінічної лікарні м. Києва в першу добу захворювання у 2001 р., віком 60—84 роки, в середньому ( $69,0 \pm 1,2$ ) року. З них 25 (62,5%) були чоловіками. Критеріями введення у дослідження були: гостра лівошлуночкова недостатність (ГЛШН), не вища від II класу за Killip-Kimball (1969) при госпіталізації, атріовентрикулярна блокада не вища за I ступінь, гіпертонічна хвороба (ГХ), не вища за II стадію. В дослідження не брали хворих на цукровий діабет (ЦД), що потребував медикаментозної терапії, хронічну ниркову та печінкову недостатність та інші тяжкі супутні захворювання, здатні обтяжувати перебіг ГІМ.

Усім пацієнтам проводили загальноприйнятну стандартизовану терапію із застосуванням аспірину ( $80\text{—}160$  мг/добу), гепарину чи еноксапарину, бета-адреноблокаторів (БАБ) (метопрололу у середній дозі ( $61,4 \pm 2,1$ ) мг/добу), нітратів (внутрішньовенна інфузія нітрогліцерину та/або пероральний прийом ізосорбіда динітрату  $30\text{—}60$  мг/добу). До лікування ГЛШН II класу додатково включали діуретики, безперервну добову інфузію нітрогліцерину. Для корекції порушень ритму з урахуванням їх характеру використовували аміодарон, лідокаїн, БАБ. У лікуванні всіх хворих з I-ї доби ГІМ використовували інгібітор АПФ — спіраприл («Квадроприл», AWD Pharma, Німеччина), який призначали 1 раз на добу. Відразу після госпіталізації пацієнтів довільно, незалежно від вихідного рівня артеріального тиску (АТ) в порядку надходження було розподілено на дві групи. До I групи увійшло 20 хворих, які отримували «малу» дозу спіраприлу —  $3$  мг/добу, до II — 20 пацієнтів, які приймали повну терапевтичну дозу препарату ( $6$  мг/добу). На початку включення у дослідження рівень систолічного АТ у хворих обох груп становив не менше  $100$  мм рт. ст. У хворих II групи лікування спіраприлом розпочинали з дози  $3$  мг/добу з поступовим її підвищенням під контролем АТ, рівнів креатиніну і калію крові. Повну терапевтичну дозу було досягнуто у всіх 20 хворих. Пацієнти добре перенесли препарат, в жодному випадку не виникло побічних ефектів. За час спостереження у госпітальному періоді захворювання померло 2 хворих ( $5,0\%$ ), по одному у кожній групі ( $P > 0,05$ ).

Хворі I та II груп були порівнюваними за віком (відповідно ( $71,1 \pm 2,2$ ) та ( $68,3 \pm 1,9$ ) року), статтю (відповідно 12 та 13 чоловіків, 8 та 7 жінок), поширеністю ГХ (відповідно 17 хворих, або  $85,0\%$ , та 16, або  $80,0\%$ ) та ЦД 2 типу з легким перебігом (відповідно 4 пацієнтів, або  $20,0\%$ , та 5, або  $25,0\%$ ), локалізацією ГІМ (відповідно передня — у 13 хворих, або  $65,0\%$ , і в 14, або  $70,0\%$ ; задня — у 7 хворих, або  $35,0\%$ , і в 6, або  $30,0\%$ ), частотою ГЛШН II кла-

су на час включення у дослідження (5 пацієнтів, або  $25,0\%$ , та 6, або  $30,0\%$ ; всі  $P > 0,05$ ).

Обстеження всіх хворих, крім клінічного, загального лабораторного, ЕКГ, за показаннями — рентгенографії органів грудної клітини, включало ехокардіографію з визначенням у режимі секторального сканування за методом Simpson кінцеводіастолічного та кінцевосистолічного об'ємів (КДО, КСО) лівого шлуночка (ЛШ) і його фракції викиду (ФВ). Для наступного аналізу КДО і КСО було приведено до одиниці площі поверхні тіла і виражено у вигляді відповідних індексів (КДІ, КСІ).

У всіх хворих визначали рівень прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ТНФ- $\alpha$  та протизапального цитокіну ІЛ-10, а також ET-1 у сироватці крові за допомогою тест-системи виробництва ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Російська Федерація). Збір крові здійснювали у день госпіталізації та на 24—28-му добу лікування. Вимірювання проводили за допомогою імуноферментного фотометра SUNRISE (виробництва фірми «TECAN», Австрія). Сироваткові концентрації досліджуваних показників визначали у венозній крові, взятої натще у пацієнта у лежачому положенні після 20-хвилинного відпочинку. Після забору крові в охолоджену пробірку з ЕДТА проводили центрифугування. Сироватку зберігали за температури  $-20$  °С. Дослідження проводили на кафедрі клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького під керівництвом проф. В.В. Чоп'як.

Нормативні величини зазначених лабораторних показників отримано під час обстеження 30 практично здорових осіб віком старше 60 років (від 62 до 81 року, в середньому ( $69,1 \pm 2,6$ ) року), порівнюваних за статтю з хворими на ГІМ із зубцем Q обстежених груп (чоловіків  $57,5\%$ , жінок  $42,5\%$ ).

Результати дослідження наведено у вигляді «середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення середнього значення». Для статистичної оцінки отриманих результатів використано стандартні методи варіаційної статистики, що включали непараметричні критерії Колмогорова—Смірнова та Вілкоксона, для оцінки ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак — коефіцієнт вибіркової кореляції Пірсона ( $r$ ). Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми Statistica for Windows 5.1 (StatSoft, Inc.).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

У обстежених хворих у 1-шу добу захворювання відмічали значне підвищення сироваткових рівнів прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ТНФ- $\alpha$  та зниження вмісту протизапального цитокіну ІЛ-10 ( $P < 0,05\text{—}0,01$ ; табл. 1).

Наші дані частково відповідають даним I. Guillen зі співавт. про підвищення рівня прозапального цитокіну ІЛ-1 $\beta$  у хворих на ГІМ в цілому [12], тоді, як відомості щодо вмісту ТНФ- $\alpha$  та протизапального цитокіну ІЛ-10 у таких хворих у доступній літературі відсутні. Отже, результати нашого дослідження свідчать про наявність досить значних виявів

Таблиця 1. Динаміка показників системного запалення у хворих на ГІМ I та II групи на тлі лікування ( $M \pm m$ )

Показник	Норма, пг/мл	I група			II група			P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
		Вихідні дані, пг/мл	24—28-ма доба, пг/мл	P	Вихідні дані, пг/мл	24—28-ма доба, пг/мл	P		
ТНФ-α	28,0 ± 1,3	161,6 ± 12,2**	116,2 ± 9,9**	< 0,01	162,3 ± 11,7**	62,7 ± 4,9*	< 0,01	> 0,05	< 0,05
ІЛ-1β	28,9 ± 2,1	691,3 ± 61,1**	386,2 ± 31,5**	< 0,05	687,6 ± 52,4**	279,2 ± 21,7**	< 0,01	> 0,05	< 0,05
ІЛ-6	2,07 ± 0,12	44,0 ± 3,9**	20,3 ± 1,4**	< 0,05	40,6 ± 3,0**	15,2 ± 1,0*	< 0,01	> 0,05	< 0,05
ІЛ-10	10,6 ± 0,9	0,94 ± 0,06**	3,23 ± 0,21**	< 0,01	1,30 ± 0,09**	5,04 ± 0,33*	< 0,01	> 0,05	< 0,01

Примітки: \* —  $P < 0,05$ , \*\* —  $P < 0,01$  порівняно з нормою; P — достовірність відмінностей показників до і після лікування у групі; P<sub>1</sub> — достовірність відмінностей показників між групами до лікування; P<sub>2</sub> — достовірність відмінностей показників між групами після лікування.

системного імунного запалення у 1-шу добу ГІМ із зубцем Q у пацієнтів похилого віку. В якій мірі це є причиною, а в якій — наслідком ГІМ, залишається нез'ясованим. Вірогідно, системне імунне запалення ініціює дестабілізацію бляшки і коронаротромбоз. На користь цього свідчать дані про підвищення рівня цитокинів у хворих на нестабільну стенокардію [2, 23]. Можна припустити також, що підвищення прозапальних цитокинів у хворих з ГІМ частково пов'язане з розвитком асептичного запален-

ня у вогнищі некрозу і циркуляторною гіпоксією в умовах ГЛШН у частини пацієнтів [12, 18]. На користь останнього припущення можуть свідчити вищий рівень ІЛ-1β та ІЛ-6 у хворих з переднім ГІМ, порівняно з заднім, та підвищені рівні ІЛ-1β, ІЛ-6 і ТНФ-α у хворих з ГЛШН II класу порівняно із пацієнтами без клінічних ознак такої (всі  $P < 0,05$ ; табл. 2). При цьому у хворих на передній ГІМ був нижчим рівень протизапального ІЛ-10, ніж у хворих на задній ГІМ ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 2. Середні величини показників імунного запалення у першу добу ГІМ залежно від клінічного стану хворих, пг/мл

Цитокин	Локалізація ГІМ		ГЛШН за Killip		Вихід	
	Передній	Задній	I клас	II клас	Виписка	Смерть
ІЛ-1β	710,0 ± 48,6*	599,1 ± 33,8*	519,3 ± 30,1*	811,6 ± 56,4*	573,2 ± 32,4*	837,4 ± 59,0*
	P < 0,05		P < 0,05		P < 0,05	
ІЛ-6	53,3 ± 3,2*	40,1 ± 2,6*	30,7 ± 1,8*	58,1 ± 3,7*	31,3 ± 1,7*	61,3 ± 4,5*
	P < 0,05		P < 0,01		P < 0,01	
ТНФ-α	170,9 ± 11,4*	154,3 ± 9,2*	147,4 ± 8,3*	173,0 ± 9,1*	151,6 ± 10,7*	169,1 ± 13,0*
	P > 0,05		P < 0,05		P > 0,05	
ІЛ-10	0,86 ± 0,05*	1,30 ± 0,08*	1,22 ± 0,05*	1,09 ± 0,06*	1,25 ± 0,07*	1,06 ± 0,05*
	P < 0,01		P > 0,05		P > 0,05	

Примітка: \* —  $P < 0,01$  порівняно з нормою.

Під час аналізу кореляційних зв'язків між цими показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки та системного запалення в 1-шу добу ГІМ було встановлено сильний зворотній зв'язок між ФВ ЛШ і рівнями ТНФ- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 (відповідно  $r = -0,72$ ,  $r = -0,58$ ,  $r = -0,63$ , всі  $P < 0,05$ ), а між КДІ ЛШ та ТНФ- $\alpha$  і ІЛ-6 — прямий кореляційний зв'язок середньої сили (відповідно  $r = 0,47$  і  $r = 0,61$ , обидва  $P < 0,05$ ).

При аналізі індивідуальних показників вихідних рівнів ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 встановлено їхні вищі рівні у пацієнтів з летальним наслідком порівняно з тими, які залишалися живими на кінець спостереження ( $P < 0,05$ ) (див. табл. 2).

Як видно з даних табл. 1, на тлі лікування хворих з використанням спіраприлу як у «малій», так і у повній терапевтичній дозах, було відмічено достовірне зменшення значно підвищених порівняно з нормою вихідних рівнів прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$  — у 1,8 та відповідно у 2,5 разу; ІЛ-6 — у 2,2 та 2,7 разу; ТНФ- $\alpha$  — відповідно у 1,4 та 2,6 разу всі  $P < 0,05$ ) і збільшення істотно зниженого порівняно зі здоровими особами початкового вмісту протизапального ІЛ-10 — відповідно у 3,4 та 3,9 разу ( $P < 0,01$ ).

Проведене нами протягом 24—28 діб лікування спіраприлом хворих на ГІМ із зубцем Q виявилось дозозалежним щодо свого протизапального впливу, оскільки у II групі пацієнтів, що приймали повну терапевтичну дозу спіраприлу, констатовано достовірно більш значну позитивну динаміку всіх зазначених показників порівняно з такими у хворих I групи (див. табл. 1). Так, за однакових початкових рівнів досліджуваних параметрів (усі  $P > 0,05$ ), на тлі лікування у хворих II групи рівень ТНФ- $\alpha$  став у 1,85 разу нижчим порівняно з таким у хворих I групи, рівень ІЛ-1 $\beta$  — у 1,38 разу, ІЛ-6 — у 1,34 разу (всі  $P < 0,05$ ), а рівень ІЛ-10 — у 1,56 раза вищим ( $P < 0,01$ ). Однак, що в обох групах нормалізації сироваткового вмісту жодного з показників, які вивчалися, не відбулося (порівняно з нормою) (всі  $P < 0,05$ ).

Тривалий час основними механізмами впливу інгібіторів АПФ вважали гіпотензивний та натрійуретичний ефекти за рахунок системної та локальної інгібіції ренін-ангіотензинової системи. Нині відомий ще й протизапальний вплив цієї групи препаратів. Існує перехресна взаємодія між ренін-ангіотензиновою системою та ІЛ-6; ангіотензин II стимулює продукцію ІЛ-6 та активує нуклеарний фактор каппа, необхідний для транскрипції більшості генів цитокінів [10].

При визначенні сироваткового рівня ET-1 як показника функції ендотелію, у обстежених нами хворих похилого віку у 1-шу добу ГІМ він був достовірно вищим за нормальний показник ( $23,3 \pm 1,2$  пг/мл,  $P < 0,01$ ), що свідчить про збільшення його продукції та вивільнення ендотелієм судин.

За даними А.Н. Шелест [7], саме у гострому періоді ІМ рівень ET-1 є найвищим порівняно з таким у здорових осіб та пацієнтів зі стабільною чи нестабільною стенокардією. Його підвищення в обстежених нами хворих частково могло бути пов'язаним з початковим атеросклеротичним ураженням коронарних артерій та АГ. Про це свідчить істотний кореляційний зв'язок між важкістю атеросклеротичного ураження коронарних артерій і рівнем ET-1 у плазмі крові у хворих на хронічну ІХС [10]. Нами встановлено прямий зв'язок середньої сили між рівнем ET-1 та супутньою ГХ ( $r = 0,56$ ;  $P < 0,05$ ). Відмічено також [1, 2], що підвищення вмісту ET-1 є одним з можливих механізмів прогресування стенокардії, яка в більшості випадків передусє ГІМ.

На тлі лікування у хворих обох груп достовірно зменшилися рівні ET-1 порівняно з вихідними (див. рис. 1). У I групі воно становило 18,9% ( $P < 0,05$ ), у II — 33,8% ( $P < 0,01$ ). Наприкінці спостереження рівень ET-1 на тлі застосування «великої» дози спіраприлу став на 44,6% нижчим порівняно з таким у хворих, до яких застосовували комплексну терапію з використанням «малої» дози препарату ( $P < 0,01$ ) (див. рис.). Отже, з урахуванням відсутності істотних відмінностей між вихідними

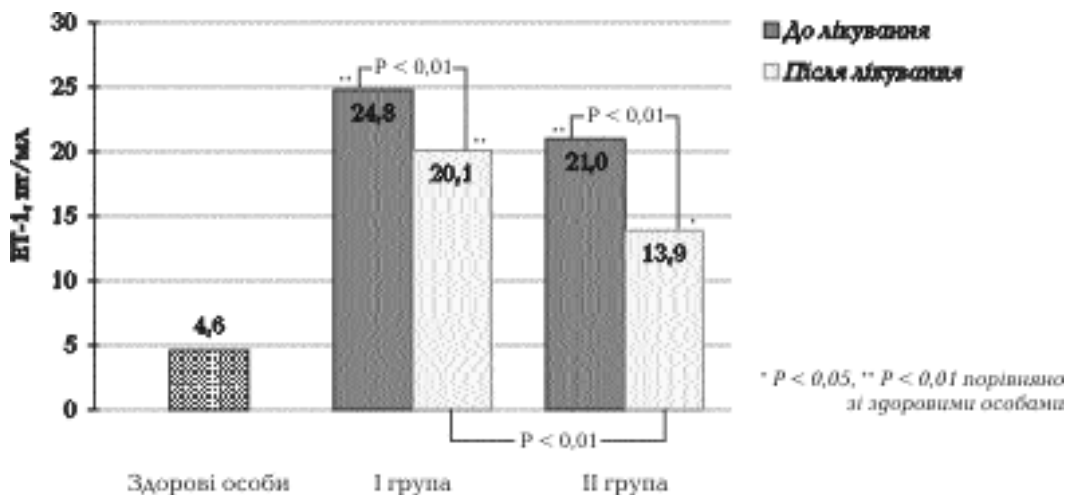


Рисунок. Динаміка середніх величин рівня ET-1 у хворих на ГІМ I та II групи

показниками ET-1 у хворих обох груп, терапія із застосуванням високої дози спіраприлу мала більш виражений коригуючий вплив на стан ендотеліальної функції хворих на ГІМ похилого віку за даними змін ET-1.

У доступній літературі відомостей щодо впливу різних доз інгібіторів АПФ у хворих на ГІМ на стан ендотеліальної функції за даними визначення ET-1 не знайдено.

### ВИСНОВКИ

1. На 1-шу добу ГІМ із зубцем Q у хворих похилого віку відмічено значне підвищення сироваткового рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та TNF- $\alpha$  і зниження вмісту протизапального цитокі-

ну ІЛ-10, що асоціюється зі збільшенням рівня ET-1. Ступінь змін цих показників системного імунного запалення корелює з вираженістю порушень систолічної функції ЛШ і є максимальною у пацієнтів похилого віку з летальним виходом ГІМ.

2. Під час лікування із застосуванням інгібітору АПФ спіраприлу протягом 24—28 діб має місце істотне зменшення рівнів прозапальних цитокінів і ET-1 та підвищення рівня протизапального цитокіну ІЛ-10, що при використанні повної терапевтичної дози спіраприлу виявляється більшою мірою, ніж за умови застосування «малих» доз. Це обґрунтовує важливість використання цільових доз інгібіторів АПФ у хворих на ГІМ із зубцем Q похилого віку.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абигова К.Р. Влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на дисфункцию эндотелия при нестабильной стенокардии // Укр. кардіол. журн.— 2001.— № 3.— С. 15—17.
2. Абигова К.Р. Влияние патогенетической терапии на функцию эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца // Укр. кардіол. журн.— 2001.— № 4.— С. 18—20.
3. Гунько И.Н. Роль процессов свободнорадикального окисления в развитии эндотелиальной дисфункции и гемореологических нарушений у больных с острым коронарным синдромом // Укр. мед. часопис.— 2002.— № 5 (31).— С. 138—141.
4. Карпов Ю.А. Ренин-ангиотензиновая система сосудистой стенки как мишень для терапевтических воздействий // Кардиология.— 2003.— № 5.— С. 82—86.
5. Коваленко В.Н., Гулая Н.М., Семикопная Т.В. и др. Нарушение функции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журн.— 2002.— № 3.— С. 5—8.
6. Коваленко В.М., Дорогой А.П. Хвороби системи кровообігу в Україні: проблеми і резерви збереження здоров'я населення // Серце і судини.— 2003.— № 2.— С. 4—10.
7. Шелест А.Н. Состояние эндотелий-связанного вазоконстрикторного фактора у пациентов с ишемической болезнью сердца // Укр. кардіол. журн.— 2002.— № 4.— С. 34—38.
8. Ball S.G., Hall A.S., Murray G.D. ACE inhibition, atherosclerosis and myocardial infarction — the AIRE study // Eur. Heart J.— 1994.— Vol. 15 (Suppl. B).— 20—25.
9. Busse R., Fleming J. Regulation and functional consequences of endothelial nitric oxide formation // Amer. Med.— 1995.— Vol. 27.— P. 331—340.
10. Celermajer D.S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it relevant? // J. Am. Coll. Cardiol.— 1997.— Vol. 30.— P. 325—333.
11. Changes in absolute and relative importance in the prognostic value of left ventricular systolic function and congestive heart failure after acute myocardial infarction. TRACE Study Group // Am. J. Cardiol.— 1998.— Vol. 81.— P. 1292—1297.
12. Cuillen I., Blanes M., Gomes-Lechon M.-J. et al. Cytokine signaling during myocardial infarction sequential appearance of IL-1 $\beta$  and IL-6 // Am. J. Physiol.— 1995.— Vol. 38.— P. R229—R235.
13. Damas J.K., Gullestad L., Aukrust P. Cytokines as new treatment targets in chronic heart failure // CCCTCVM.— 2001.— Vol. 2.— P. 271—277.
14. Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction // J. Am. Soc. Nephrol.— 2004.— Vol. 15.— P. 1983—1992.
15. Ferrari R. Effect of ACE inhibition on myocardial ischaemia // Europ. Heart J.— 1998.— Vol. 19 (Suppl. J).— P. 30—35.
16. GISSI-3 Study Group GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction // Lancet.— 1992.— Vol. 343.— P. 1115—1122.
17. Grossman J.D., Morgan J.P. Cardiovascular effects of endothelin // New Physiol. Sci.— 1997.— Vol. 12.— P. 113—117.
18. Harris T.B., Cesari M., Penninx B. et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events. Results from the health ABC Study // Circulation.— 2003.— Vol. 108.— P. 1241—1253.
19. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction // Lancet.— 1995.— Vol. 345.— P. 669—685.
20. Mensah G.A., Pearson T.A., Alexander R.W. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. // Circulation.— 2003.— Vol. 107.— P. 499—511.
21. Panteghini M. Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology // Eur. Heart J.— 2004.— Vol. 25.— P. 1187—1196.
22. Pitt B., Pepine C.J., O'Neill B. Modulation of ACE inhibitor efficacy on coronary endothelial dysfunction by low density lipoprotein cholesterol // J. Am. Coll. Cardiol.— 1997.— Vol. 29 (Suppl. A).— P. 70.
23. Vita J.A., Keaney J.F. Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? // Circulation.— 2002.— Vol. 106 (6).— P. 640—642.

**ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ  
У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ЗУБЦОМ Q  
ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА И ИХ ИЗМЕНЕНИЯ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ  
ИНГИБИТОРОМ АПФ СПИРАПРИЛОМ В РАЗНЫХ ДОЗАХ**

**Е.Н. Амосова, В.В. Чопьяк, О.В. Рябцев, Н.А. Карел**

В статье рассмотрены изменения сывороточных уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов как показателей системного иммунного воспаления, а также эндотелина-1 (ЭТ-1), отражающего степень эндотелиальной дисфункции у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с зубцом Q пожилого возраста. С ОЛЖН не выше II класса по Killip-Kimbal на фоне терапии с включением спираприла в разных дозах (3 и 6 мг/сут). В первые сутки ОИМ с зубцом Q отмечено значительное повышение уровня интерлейкинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и туморнекротизирующего фактора  $\alpha$  и снижение уровня противовоспалительного ИЛ-10.

Выраженность изменений коррелировала со степенью нарушений систолической функции ЛЖ и была максимальной у больных пожилого возраста с летальным исходом ОИМ. В ходе лечения с включением спираприла в течение 24—28 суток наблюдалось дозозависимое корригирующее влияние терапии и выраженность воспаления. Отмечено повышение сывороточного уровня ЭТ-1 у больных с ОИМ с зубцом Q в первые сутки болезни. Терапия с использованием полной терапевтической дозы спираприла имела более выраженное, чем при использовании его «малой» дозы, корригирующее влияние на состояние эндотелиальной функции сосудистого русла больных по данным изменений ЭТ-1.

**INDICES OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND ENDOTHELIAL FUNCTION  
IN ELDERLY PATIENTS WITH ACUTE Q-WAVE MYOCARDIAL INFARCTION  
AND THEIR CHANGES AGAINST A BACKGROUND OF TREATMENT  
WITH ACE INHIBITOR SPIRAPRIL IN DIFFERENT DOSES**

**K.M. Amosova, V.V. Chopyak, O.V. Ryabtsev, N.O. Karel**

Changes of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines serum levels as indices of systemic immune inflammation, and level of endothelin-1 (ET-1), which reflects the severity of endothelium dysfunction, in elderly patients with acute Q-wave myocardial infarction (Q-MI) with I—II ALVF classes by Killip-Kimbal against a background of spirapril in different doses (3 and 6 mg/day) treatment were viewed in the article. The significant elevation of interleukines (IL)-1 $\beta$ , IL-6 and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) levels and decrease in anti-inflammatory IL-10 level at the first 24 hours of Q-MI were proved. The intensity of changes correlated with severity of the left ventricle systolic dysfunction and was maximal in elderly patients who died. In the course of treatment with spirapril inclusion for 24—28 days the dose-dependent correcting effect on the inflammation severity was established. The elevation of serum ET-1 level in patients with Q-MI at the first 24 hours was registered. Treatment with the complete therapeutic spirapril dose use had more significant, in comparison with the «low» one, correcting effect on the vascular endothelium function by the ET-1 changes data.