



С. М. Кисельов

Вплив блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи на активність системного запалення та ремоделювання лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: інфаркт міокарда, інтерлейкін-6, інтерлейкін-1-бета.

Прозапальні цитокіни беруть участь у ранньому післяінфарктному ремоделюванні. З метою вивчення впливу лікування на стан маркерів системного запалення, частоту виникнення післяінфарктної аневризми та формування тромбів у порожнині лівого шлуночка хворих на Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії у 92 пацієнтів імуноферментним методом вивчали сироватковий рівень інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-1-бета, фактора Виллебранда, фібриногену, за допомогою ехокардіографії оцінювали ремоделювання, систолічну та діастолічну функції серця. Під впливом лікування виявили зниження активності маркерів системного запалення, що супроводжується більш сприятливим типом раннього післяінфарктного ремоделювання, покращенням систолічної функції та низькою частотою виявлення аневризми і тромбу лівого шлуночка.

Влияние блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на активность системного воспаления и ремоделирование левого желудочка у больных Q-инфарктом миокарда

С. М. Киселёв

Провоспалительные цитокины принимают участие в раннем постинфарктном ремоделировании. С целью изучить влияние лечения на состояние маркеров системного воспаления, частоту возникновения постинфарктной аневризмы и формирования тромбов в полости левого желудочка больных Q-инфарктом миокарда после тромболитической терапии у 92 пациентов иммуноферментным методом изучали сывороточный уровень интерлейкина-6, интерлейкина-1-бета, фактора Виллебранда, фибриногена, с помощью эхокардиографии оценивали ремоделирование, систолическую и диастолическую функции сердца. Под влиянием лечения установлено снижение активности маркеров системного воспаления, что сопровождается более благоприятным типом раннего постинфарктного ремоделирования, улучшением систолической функции левого желудочка и низкой частотой обнаружения аневризмы и тромба левого желудочка.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, интерлейкин-6, интерлейкин-1-бета.

Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №3 (90). – С. 4–8

Influence of renin-angiotensin-aldosterone system block on the systemic inflammation activity and left ventricle remodeling in patients with Q-myocardial infarction after thrombolysis

S. M. Kyselov

Aim. Inflammatory cytokines play a role in adaptive postinfarction remodeling of the heart. In order to study the influence of treatment on the condition of systemic inflammatory markers, the incidence of post-infarction aneurysm and thrombus formation in the left ventricle of patients with Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy serum levels of interleukin-6, interleukin-1-beta, von-Willebrand factor, fibrinogen were studied in 92 patients with immunoassay analysis.

Methods and results. Remodeling, systolic and diastolic function of the heart were evaluated with echocardiography. Under the influence of the treatment reduction of systemic inflammatory markers activity was showed, which accompanied by improvement of left ventricular systolic function and low frequency of left ventricle aneurysm and thrombus formation.

Key words: Myocardial Infarction, Interleukin-6, Interleukin-1-beta.

Zaporozhye medical journal 2015; №3 (90): 4–8

Інфаркт міокарда (ІМ) посідає провідну позицію серед серцево-судинних причин смертності населення в Україні та світі [5]. Щороку вдосконалюються та з'являються нові методи діагностики, лікування та профілактики, але смертність від ІМ суттєво не знижується [3]. Сучасний протокол ведення хворих на ІМ з елевацією сегмента ST регламентує черезшкірне коронарне втручання як переважну лікувальну тактику, але у разі неможливості його виконання протягом 2 годин, тромболітична терапія є актуальним методом реканалізації інфаркт-зумовленої артерії. Навіть при успішному відновленні прохідності коронарної судини відбувається реперфузійне ушкодження міокарда, провідну роль в якому відіграє запальна відповідь, що супроводжується вивільненням біологічно активних речовин у зоні ураження [9]. Прозапальні цитокіни (інтерлейкін-6, інтерлейкін-1-бета) вивільнюються в перші години ушкодження кардіоміоцитів і

беруть участь в апоптозі, репарації та стимулюванні запальної відповіді. Що більша площа ураження, то активніша запальна реактивність, котра призводить до залучення навіть інтактних частин міокарда, супроводжується підвищенням активності матриксних металопротеїназ, розширенням зони інфаркту та збільшенням експресії колагену [6]. У деяких дослідженнях показано, що високий рівень інтерлейкіну-6 викликає систолічну дисфункцію лівого шлуночка (ЛШ), зумовлює розширення зони інфаркту, гальмує процес загоєння, асоціюється з підвищеним ризиком формування аневризми і розривів міокарда [4,8]. Численні роботи вказують на вплив блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи на рівень системної запальної відповіді. Є дані про пригнічення рівня прозапальних цитокінів як під впливом інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ), так і блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА)



[2,7]. Однак ці дослідження є поодинокими та іноді мають суперечливий характер, а отже ця робота стає актуальною.

Мета роботи

Оцінити вплив інгібітора АПФ раміприлу та блокатора рецепторів ангіотензину II вальсартану на стан маркерів системного запалення (інтрелейкін-6, інтерлейкін-1-бета, фактор Віллебранда, фібриноген), внутрішньосерцевої гемодинаміки, частоту виникнення гострої післяінфарктної аневризми та формування тромбів у порожнині лівого шлуночка хворих на Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії.

Пацієнти і методи дослідження

Під спостереженням перебували 92 хворі (51 чоловік і 41 жінка, середній вік – 63,7±2,4 року) з діагнозом гострий Q-інфаркт міокарда передньої стінки ЛШ, які надходили до відділення інтенсивної терапії для лікування хворих на гостру коронарну недостатність КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя». Діагностику та лікування хворих здійснювали згідно з наказом МОЗ України №455 від 02.07.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) допомоги хворим на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST». У дослідження включали хворих, які надійшли у строк до 12 годин від початку гострого Q-інфаркту міокарда й отримали тромболітичну терапію (ТЛТ) за допомогою стрептокінази та базисну терапію, що включала статини, антикоагулянти (нефракціонований або низькомолекулярний гепарин), антиагреганти (аспірин і клопидогрель), бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ чи блокатори рецепторів ангіотензину II у цільових дозах, нітрати за потребою. Залежно від одержаного інгібітора АПФ/блокатора рецепторів ангіотензину хворих поділили на групи: I становили 37 пацієнтів, які отримували інгібітор АПФ раміприл (Рамізес, виробник «Фармак», Україна) у середній добовій дозі 5,63±1,07 мг per os; II – 30 хворих, які отримували вальсартан (Вальсакор, виробник KRKA, Словенія) у середній добовій дозі 147,52±32,65 мг per os; III групу – 25 осіб, яким із різних причин не призначали інгібітор АПФ/БРА.

Групи були зіставні за віком, статтю хворих і наявністю супутніх захворювань. Усім пацієнтам у першу добу та на 10 день захворювання виконали клініко-лабораторне обстеження, ЕКГ та ЕхоКГ. ЕКГ реєстрували за допомогою діагностичного комплексу «Кардіолаб» («ХАІ-Медіка», Харків, Україна). Внутрішньосерцеву гемодинаміку визначали за допомогою двовимірної трансторакальної ЕхоКГ на ультразвуковому діагностичному сканері MyLab 50 CV XVision (Esaote, Італія). За допомогою ЕхоКГ оцінювали структурно-функціональні та гемодинамічні показники, що характеризують ремоделювання, систолічну, діастолічну функції ЛШ серця. Сироваткові рівні інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-1-бета (ІЛ-1-бета) визначали імуноферментним методом за допомогою реактивів ELISA (імуноферментний аналіз) із використанням наборів фірми Bender MedSystems GmbH (Відень, Австрія) у Навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету (начальник – професор А.В. Абрамов). Калібрування виконували відповідно до заводських рекомендацій і нормалізували за стандартною кривою.

Статистично результати опрацювали на персональному комп'ютері за допомогою ліцензійної програми «Statistica» (version 6.0, StatSoft Inc., США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Характер розподілу перемінних у варіаційних рядах визначали за допомогою тесту Шапіро–Уїлка (Shapiro–Wilk test). При нормальному розподілі ознаки описова статистика наведена у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення ($M \pm SD$), при ненормальному розподілі – у вигляді медіани і міжквартильного розмаху – Me ($Q_{25} - Q_{75}$). Вірогідність розбіжностей показників оцінювали за критеріями Манна – Уїтні (Mann – Whitney U-test) та Вілкоксона, вірогідними вважали розбіжності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Аналіз маркерів системного запалення (табл. 1) до початку лікування не виявив суттєвих розбіжностей між групами спостереження.

На десяту добу (табл. 1) захворювання сироватковий рівень ІЛ-6 суттєво знизився в першій (на 56,3%, $p=0,001$) і другій (на 21,9%, $p=0,008$) групах. При цьому рівень ІЛ-6

Таблиця 1

Характеристика маркерів системного запалення

Показник	1 група, (n=37)	2 група, (n=30)	3 група, (n=25)
Перша доба			
ІЛ-6, пг/мл	9,86 (9,21; 9,98)	9,59 (9,12; 9,87)	9,61 (9,17; 9,91)
ІЛ-1-бета, пг/мл	4,82 (4,46; 4,99)	4,91 (4,72; 5,10)	4,72 (4,51; 4,96)
Ф-р Віллебранда, од/мл	0,96 (0,71; 1,12)	0,89 (0,74; 0,99)	0,92 (0,79; 1,08)
Фібриноген, г/л	4,87 (4,52; 5,15)	4,41 (4,27; 4,69)	4,56 (4,39; 4,72)
Десята доба			
ІЛ 6, пг/мл	4,31 (4,02; 4,78)*	7,51 (6,93; 8,01)**	8,92 (8,42; 9,21) ^{#^}
ІЛ 1-бета, пг/мл	2,27 (1,84; 2,69)*	3,95 (3,21; 4,12)**	4,38 (4,01; 4,75) ^{#^}
Ф-р Віллебранда, од/мл	0,52 (0,41; 0,57)*	0,77 (0,62; 0,89) [#]	0,78 (0,67; 0,90) [#]
Фібриноген, г/л	3,01 (2,86; 3,18)*	3,82 (3,67; 3,98)**	4,02 (3,89; 4,19)**

Примітки: * – розбіжності вірогідні в порівнянні з аналогічним показником до початку лікування ($p < 0,05$); # – розбіжності вірогідні в порівнянні з аналогічним показником у I групі ($p < 0,05$); ^ – розбіжності вірогідні в порівнянні з аналогічним показником у II групі ($p < 0,05$).



у другій групі був вищим, ніж у першій (на 42,6%, $p=0,004$), а у третій групі – вищим, ніж у першій (на 51,7%, $p=0,002$) і другій (на 15,8%, $p=0,01$) групах. Рівень ІЛ-1-бета вірогідно зменшився у першій (на 52,9%, $p=0,003$) і другій (на 19,6%, $p=0,04$) групах. Порівняння сироваткового вмісту ІЛ-1-бета у групах спостереження показало його суттєве переважання у третій групі щодо першої (на 48,2%, $p=0,01$) і другої (на 9,8%, $p=0,04$) груп. Сироватковий вміст фактора Віллебранда (WF) вірогідно знизився в першій (на 45,8%, $p=0,002$) групі. Порівняння його рівня у групах показало суттєво нижчі значення в першій групі, ніж у другій (на 32,5%, $p=0,05$) і третій (на 33,3%, $p=0,04$). Рівень фібриногену суттєво знизився в першій (на 38,2%, $p=0,005$), другій (на 13,4%, $p=0,02$) і третій (на 11,8%, $p=0,05$) групах. Рівень фібриногену в першій групі був нижчим, ніж у другій (на 21,2%, $p=0,01$) і третій (на 25,2%, $p=0,02$) групах.

Отже, результати свідчать про високий рівень ІЛ-6, ІЛ-1-бета, фактора Віллебранда (WF), фібриногену в першу добу гострого ІМ, що збігається з результатами досліджень інших учених [4] та показує високу активність системного запалення у цей період захворювання. Під впливом лікування вірогідне зниження активності маркерів системного запалення спостерігали у групах пацієнтів, які одержували раміприл і вальсартан. Більш вираженим цей ефект був у групі раміприлу. Це свідчить про важливу роль блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, але більш ефективним виявилось застосування інгібітора АПФ, що не суперечить даним фахової літератури [7].

Вивчення показників доплер-ехокардіографії в першу добу ІМ (табл. 2) виявило порівняні порушення в усіх групах спостереження. Виявили дилатацію лівих камер сер-

ця, переважно ексцентричний тип гіпертрофії, систолічну дисфункцію ЛШ, низькі показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, діастолічну дисфункцію ЛШ переважно І типу, м'яку легенеvu гіпертензію; встановили наявність феномена спонтанного контрастування ЛШ. Суттєвих відмінностей між середніми показниками хворих трьох груп не визначили.

Вивчення змін показників доплер-ехокардіографії на 10 добу від початку захворювання (табл. 3) виявило в першій і другій групах зменшення кінцево-діастолічного (на 9,8%, $p=0,03$ та 11,6%, $p=0,05$), кінцево-систолічного (на 9,5%, $p=0,05$ та 9,7%, $p=0,04$) розмірів ЛШ, швидкості потоку систоли передсердь (на 16,7%, $p=0,001$ та 16,2%, $p=0,008$), середнього тиску в легеневій артерії (на 23,1%, $p=0,01$ та 17,1%, $p=0,03$) та збільшення ФВ (на 24,7%, $p=0,01$ та 15,7%, $p=0,04$), випадків виявлення аневризм ЛШ (на 5,4%, $p=0,05$ та 6,7%, $p=0,05$). У третій групі (табл. 3) спостерігали збільшення розміру ЛП (на 9,3%, $p=0,02$), швидкості потоку раннього діастолічного наповнення (на 26,8%, $p=0,004$), співвідношення швидкостей під час раннього діастолічного наповнення ЛШ і систоли передсердь (на 45,1%, $p=0,04$), випадків виявлення аневризм (на 20%, $p=0,05$) і тромбозів (на 12%, $p=0,05$) ЛШ на тлі зниження ударного об'єму (на 22,1%, $p=0,01$), ударного індексу (на 17,8%, $p=0,04$), серцевого викиду (на 17,4%, $p=0,009$), серцевого індексу (на 28,2%, $p=0,002$), швидкості потоку під час систоли передсердь (на 30,6%, $p=0,05$), часу вповільнення потоку раннього діастолічного наповнення (на 18,7%, $p=0,004$), часу ізвольомічного розслаблення ЛШ (на 44,2%, $p=0,001$). Порівнюючи першу і другу групи хворих на 10 добу ІМ (табл. 3), вірогідних відмінностей не встановили. Серед

Таблиця 2

Показники доплер-ехокардіографії в першу добу ІМ

Показник, одиниці вимірювання	1 група, (n=37)	2 група, (n=30)	3 група, (n=25)
ЛП, см	4,29±0,29	4,32±0,20	4,17±0,19
МШП, см	1,23±0,12	1,22±0,08	1,25±0,15
КДР ЛШ, см	5,81±0,32	5,84±0,24	5,76±0,30
ЗС ЛШ, см	1,20±0,10	1,26±0,11	1,19±0,10
КСР ЛШ, см	4,64±0,14	4,72±0,20	4,73±0,19
ВТС, од.	0,42±0,07	0,43±0,09	0,41±0,06
ІММ ЛШ, г	146,5±3,2	145,1±2,9	143,9±3,1
ФВ, %	37,3±3,2	38,2±5,4	39,1±4,0
УО, мл	72,5±3,1	69,2±4,3	67,8±3,5
УІ, мл/м ²	36,2±3,2	38,7±1,9	34,9±2,6
СВ, л/хв	5,03±0,42	5,12±0,32	5,23±0,41
СІ, л/хв/м ²	2,68±0,41	2,73±0,34	2,80±0,21
VE, м/с	0,59 (0,48; 0,64)	0,57 (0,46; 0,60)	0,56 (0,41; 0,62)
VA, м/с	0,78 (0,69; 0,84)	0,74 (0,68; 0,76)	0,72 (0,61; 0,79)
VE/VA	0,84±0,09	0,86±0,07	0,91±0,11
DT, мс	168,3±2,1	172,1±2,4	171,3±3,0
IVRT, мс	108,5±6,1	112,6±3,7	109,9±5,1
СртЛА, мм рт.ст.	41,5±2,2	40,4±3,6	43,8±2,9
Феномен спонт. контрастування	13,5%	10,0%	12,0%
Аневризма ЛШ	0%	0%	0%
Тромб ЛШ	0%	0%	0%



Показники доплер-ехокардіографії на 10 добу ІМ

Показник, одиниці вимірювання	1 група, (n=37)	2 група, (n=30)	3 група, (n=25)
ЛП, см	4,20±0,17	4,27±0,14	4,56±0,12 [#]
МШП, см	1,21±0,21	1,23±0,14	1,25±0,16
КДР ЛШ, см	5,24±0,23 [*]	5,16±0,19 [*]	5,69±0,14 [^]
ЗС ЛШ, см	1,18±0,08	1,19±0,12	1,20±0,09
КСР ЛШ, см	4,20±0,10 [*]	4,26±0,12 [*]	4,55±0,12 [#]
ВТС, од.	0,47±0,07	0,45±0,08	0,32±0,05 [#]
ІММ ЛШ, г	131,5±4,4	134,8±2,9	146,9±3,2 [#]
ФВ, %	46,5±2,1 [*]	44,3±2,9 [*]	39,7±1,9 [^]
УО, мл	70,9±3,2	69,3±2,9	52,8±1,4 ^{##}
УІ, мл/м ²	35,1±3,1	37,8±1,2	28,7±2,1 ^{##}
СВ, л/хв	4,98±0,21	5,01±0,27	4,32±0,17 ^{##}
СІ, л/хв/м ²	2,81±0,24	2,57±0,21	2,01±0,18 ^{##}
VE, м/с	0,49 (0,41; 0,56)	0,55 (0,59; 0,68)	0,71 (0,66; 0,75) ^{##}
VA, м/с	0,65 (0,60; 0,72) [*]	0,62 (0,57; 0,65) [*]	0,50 (0,44; 0,58) ^{##}
VE/VA	0,75±0,08	0,69±0,11	1,32±0,06 ^{##}
DT, мс	186,5±4,5	179,1±3,9	139,2±4,4 ^{##}
IVRT, мс	113,1±5,9	110,8±4,3	61,3±3,9 ^{##}
СрТЛА, мм рт.ст.	31,9±2,6 [*]	33,5±2,1 [*]	39,7±3,3
Феномен спонт. контрастування	0%	3,3%	0%
Аневризма ЛШ	5,4% [*]	6,7% [*]	20% ^{##}
Тромб ЛШ	0% [*]	3,3% [*]	12% ^{##}

Примітки: * – розбіжності вірогідні в порівнянні з аналогічним показником у першу добу ІМ (p<0,05); # – розбіжності вірогідні в порівнянні з аналогічним показником у I групі (p<0,05); ^ – розбіжності вірогідні в порівнянні з аналогічним показником у II групі (p<0,05).

хворих третьої групи в порівнянні з першою та другою на 10 добу ІМ (табл. 3) спостерігали переважання розміру ЛП (на 7,9%, p=0,02 та 6,4%, p=0,08), кінцево-діастолічного (на 7,9%, p=0,05 та 9,3%, p=0,05), кінцево-систолічного (на 7,7%, p=0,05 та 6,4%, p=0,07) розмірів, індексу маси міокарда ЛШ (на 10,5%, p=0,04 та 8,2%, p=0,06), швидкості потоку раннього діастолічного наповнення (на 30,9%, p=0,009 та 22,5%, p=0,01), співвідношення швидкостей потоку раннього діастолічного наповнення та систоли передсердь (на 43,2%, p=0,005 та 47,7%, p=0,0001), частоти виявлення аневризми (на 14,6%, p=0,05 та 13,3%, p=0,05) і тромбу (на 12,0%, p=0,05 та 8,7%, p=0,05) ЛШ і менші значення відносної товщини стінок (на 7,7%, p=0,05 та 6,4%, p=0,07), фракції викиду (на 17,1%, p=0,006 та 10,4%, p=0,05), ударного об'єму (на 34,3%, p=0,02 та 31,2%, p=0,007), ударного індексу (на 22,3%, p=0,01 та 31,7%, p=0,002), серцевого викиду (на 15,3%, p=0,04 та 15,9%, p=0,03), серцевого індексу (на 39,8%, p=0,001 та 27,9%, p=0,0004), швидкості потоку під час систоли передсердь (на 30,0%, p=0,01 та 24,0%, p=0,05), часу вповільнення потоку раннього діастолічного наповнення (на 33,9%, p=0,009 та 28,7%, p=0,02), часу ізовольомічного розслаблення ЛШ (на 84,5%, p=0,05 та 80,7%, p=0,006).

У хворих, які не отримували інгібітор АПФ/БРА, спостерігали збільшення розмірів лівих камер серця, індексу маси міокарда, формування ексцентричного типу ремоделювання ЛШ, зниження показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, формування діастолічної дисфункції ЛШ за рестриктивним типом, вищий тиск у легеневій артерії

та більшу частоту виявлення аневризм і тромбозів ЛШ. Під впливом медикаментозної блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи встановили сприятливіший перебіг раннього післяінфарктного ремоделювання, що проявляється у зменшенні розмірів порожнини, покращенні систолічної функції, формуванні концентричного типу гіпертрофії, збереженні I типу діастолічної дисфункції ЛШ, зниженні середнього тиску в легеневій артерії та відносно низькій частоті виявлення аневризми та тромбозу ЛШ. Наші дані дещо відрізняються від результатів досліджень [1], в яких переважали позитивні ефекти сартанів у порівнянні з інгібіторами АПФ, але були зіставні за впливом блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи на ранне післяінфарктне ремоделювання ЛШ.

Висновки

1. У першу добу від початку гострого Q-інфаркту міокарда відзначили високий сироватковий рівень інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-1-бета, фактора Віллебранда, фібриногену, що свідчить про високу активність системного запалення.

2. У першу добу від початку гострого Q-інфаркту міокарда встановлено дилатацію лівих камер серця, ексцентричний тип гіпертрофії міокарда, систолічну, діастолічну дисфункцію ЛШ I типу, м'яку легеневу гіпертензію та наявність феномена спонтанного контрастування ЛШ.

3. Під впливом лікування вірогідне зниження активності маркерів системного запалення встановили у групах пацієнтів, які отримували інгібітор АПФ і блокатор рецепторів ангіотензину, але більш вираженим цей ефект був у групі інгібітора АПФ.



4. У хворих, які одержували інгібітор АПФ/БРА, спостерігали формування сприятливішого типу раннього післяінфарктного ремоделювання ЛШ, що проявляється у зменшенні розмірів порожнини, покращенні систолічної функції, формуванні концентричного типу гіпертрофії, збереженні І типу діастолічної дисфункції ЛШ, зниженні середнього тиску в легеневій артерії та відносно низькій частоті виявлення аневризми та тромбозу ЛШ.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення механізмів формування аневризми та тромбу ЛШ у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда й одержання доказів впливу лікарських засобів на процеси регуляції стану системного запалення дадуть можливість встановити оптимальну тактику лікування та розробити заходи профілактики цих загрозливих ускладнень Q-інфаркту міокарда.

Список літератури

1. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла и блокатора рецепторов ангиотензина ласартана на раннее ремоделирование левого желудочка у больных с острым инфарктом миокарда и его клиническое течение / Е.Н. Амосова, О.Б. Запорожец, В.Е. Казаков и др. // Украинский медицинский часопис. – 1999. – №4(12). – С. 91–96.
2. Еремина Ю.Н. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II: обзор эффективности и безопасности / Ю.Н. Еремина, М.В. Леонова, А.А. Галицкий // Consilium Medicum Ukraina. – 2014. – №2. – С. 6–11.
3. Інформаційний бюлетень ВООЗ. – 2011. – №317.
4. Сыволап В.Д. Динамика активности маркеров некроза миокарда и цитокинов у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме после тромболитической терапии / В.Д. Сыволап, К.А. Баранов // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – №6(13). – С. 58–60.
5. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема. Аналітико-статистичний посібник / під ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – К., 2014. – 279 с.
6. Cardiac cytokine expression is upregulated in the acute phase after myocardial infarction. Experimental studies in rats / A. Deten, H.C. Volz, W. Briest, H.G. Zimmer // Cardiovasc Res. – 2002. – №55. – P. 329–340.
7. Effect of high-versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibition on cytokine levels in chronic heart failure / L. Gullestad, P. Aukrust, T. Ueland et al. // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1999. – Vol. 34. – P. 2061–2067.
8. Kanda T. Interleukin 6 and cardiovascular diseases / T. Kanda, T. Takahashi // Jpn Heart J. – 2004. – №45. – P. 183–193.
9. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist / S. Verma, P.V. Fedac, R.D. Weisel et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – №20. – P. 2332–2336.
10. miokarda i ego klinicheskoe techenie [Influence of angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril and angiotensin receptor blocker losartan on the early remodelling of the left ventricle in patients with myocardial infarction and its clinical course]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 4(12), 91–96. [in Ukrainian].
11. Eremina, Yu. N., Leonova, M. V., & Halitskii, A. A. (2014) Antagonisty receptorov k angiotenzinu II: obzor e'ffektivnosti i bezopasnosti [Angiotensin II receptors antagonists: overview of efficiency and safety]. *Consilium Medicum Ukraina*, 2, 6–11. [in Russian].
12. (2011). Informatsiyni biuletyn VOOZ [Information bulletin of IHO], 317. [in Ukrainian].
13. Syvolap, V. D., & Baranov, K. A. (2011) Dinamika aktivnosti markerov nekroza miokarda i citokinov u bol'nykh ostrym koronarnym sindromom s podyomom segmenta ST na el'ektrokardiogramme posle tromboliticheskoy terapii [Dynamics of activity of myocardial necrosis markers and cytokines in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation after thrombolytic therapy]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 6, 58–60. [in Ukrainian].
14. Kovalenko, V. M. & Kornatskyi V.M. (Eds.) (2014) *Khvoroby systemy krovoobihu yak medyko-sotsialna i suspilno-politychna problema. Analityko-statystychni posibnyk [Cardiovascular system diseases as medicine-social and socio-political problem. Analytic-statistical textbook]*. Kyiv [in Ukrainian].
15. Deten, A., Volz, H. C., Briest, W., Zimmer, H. G. (2002) Cardiac cytokine expression is upregulated in the acute phase after myocardial infarction. Experimental studies in rats. *Cardiovasc Res.*, 55, 329–340.
16. Gullestad, L., Aukrust, P., Ueland, T., Espevik, T., Yee, G., Vagelos, R., et al. (1999) Effect of high-versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibition on cytokine levels in chronic heart failure. *J. Amer. Coll. Cardiology*, 34, 2061–2067. doi:10.1016/S0735-1097(99)00495-7.
17. Kanda, T., & Takahashi, T. (2004) Interleukin 6 and cardiovascular diseases. *Jpn Heart J.*, 45, 183–193.
18. Verma, S., Fedac, P. V., Weisel, R. D., Butany, J., Rao, V., Maitland, A., et al. (2002) Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. *Circulation*, 105, 2332–2336. doi: 10.1161/01.CIR.0000016602.96363.36.

Відомості про автора:

Кисельов С. М., к. мед. н., доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, E-mail: skyselov@ukr.net.

Сведения об авторе:

Киселёв С. М., к. мед. н., доцент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: skyselov@ukr.net.

Information about author:

Kyselov S. M., MD, PhD, Associate Professor of Department of Internal Diseases 1, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: skyselov@ukr.net.

Поступила в редакцию 21.04.2015 г.