



УДК 616.12-008.46

ДИНАМИКА ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПОД ВЛИЯНИЕМ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

О.А. ОСИПОВА¹
С.Б. СУЯЗОВА¹
А.В. СЕРДИУКОВА²
О.Н. БЕЛОУСОВА¹

¹ *Белгородский государственный национальный исследовательский университет, институт повышения медицинского образования*

² *Белгородская областная клиническая больница Святого Иоасафа*

e-mail: osipova_75@inbox.ru

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН), механизмов ее развития, прогрессирования и лечения, остается одной из наиболее актуальных клинических задач в современной медицинской практике. Работа посвящена определению динамики провоспалительных цитокинов и СРБ в зависимости от проводимой терапии у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне постинфарктного кардиосклероза. Установлено, что достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 отмечается на фоне терапии ИАПФ периндоприлом.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, цитокины, С-реактивный белок

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в Российской Федерации достаточно высока и составляет не менее 3-3,5 млн. больных с клинически выраженной ХСН (III-IV функционального класса) [3]. В настоящее время для определения тактики ведения больных с сердечной недостаточностью, а также для профилактики ее развития у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), необходимо учитывать патогенез этого процесса.

Как известно, ХСН является закономерным этапом развития сердечно-сосудистых заболеваний и в настоящее время рассматривается как конечный этап сердечно-сосудистого континуума [1]. Формирование дисфункции левого желудочка (ЛЖ) с трансформацией из бессимптомной в выраженную ХСН происходит не только с активацией таких нейрогуморальных систем, как симпатно-адреналовая и ренин-ангиотензин-альдостероновая, но и с участием иммунной активации и системного воспаления [10]. Провоспалительные цитокины являются значимыми компонентами этого процесса [4]. Наиболее важными признаны цитокины фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкин 6 (ИЛ-6) [13, 14]. Является предметом дискуссий степень повышения цитокинов в крови и оценка их роли у больных ИБС [2], а так же данные об изменениях плазменного уровня провоспалительных цитокинов под влиянием проводимой терапии ХСН [5, 11], что требует дальнейшего исследования.

Целью исследования явилось определение значения, а так же связи провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови с характером ХСН, их изменение под влиянием фармакотерапии у больных с ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом.

Материалы и методы. В рамках рандомизированного открытого исследования было обследовано 126 больных, из них 109 мужчин (86,5%) и 17 женщин (13,5%), средний возраст $56,6 \pm 10,8$ лет, перенесших инфаркт миокарда не ранее 4 месяцев тому назад. Для определения функционального класса (ФК) ХСН применялась классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) с использованием теста 6-ти минутной ходьбы. ХСН I ФК была выявлена у 29 больных (23%), ХСН II ФК установлена у 45 (36%) больных, ХСН III ФК – у 42 (33%) и IV ФК ХСН – у 10 больных (8%). Контрольную группу составили 30 условно здоровых лиц (средний возраст – $49,9 \pm 6,4$ года), у которых при тщательном клинико-лабораторном и инструментальном обследовании не было обнаружено заболеваний сердечно-сосудистой системы и других органов и систем. Включенные пациенты были распределены на четыре группы методом стратификационной рандомизации: 1-ю группу ($n=35$) составили больные, которые на фоне стандартной терапии принимали β -адреноблокаторы (БАБ) (метопролола сукцинат 12,5-100 мг в сутки), 2-ю ($n=25$) – пациенты получавшие ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) (периндоприл 2,5-10 мг в сутки), 3-ю ($n=50$) – принимавшие комбинированное лечение БАБ и ИАПФ. Четвертую группу



(n=16) составили больные сравнения, которые получали стандартную терапию, а БАБ и ИАПФ (по причинам противопоказаний или побочных действий) не входили в схему их лечения. Стандартная терапия включала: гипополипидемические средства (аторвастатин 20 мг в сутки), при необходимости – нитраты (нитросорбид 20 мг/сут), антиагреганты (аспирин 75-150 мг в сутки / курантил 200 мг в сутки), сиднонимины (молсидомин 1-4 мг 2-3 раза в сутки), антагонисты кальция (дилтиазем 120 мг в сутки). Обследование больных проведено до и через 9 недель от начала лечения. Содержание цитокинов в плазме крови (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) и СРБ определяли иммуноферментным методом при помощи наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Результаты цитокинов выражали в пг/мл, СРБ – мг/л.

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ. Применялся медианный теста. Результаты представлены в виде Me (25% – 75)% (медиана, интерквартильный размах (25 и 75 процентилями). Достоверность различий проверялась на основании критерия Краскела-Уоллиса для связанных выборок. Отличия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Содержание цитокинов и СРБ в сыворотке крови больных с ХСН были изменены следующим образом. Уровни провоспалительных цитокинов и СРБ были повышены и достоверно отличались от группы контроля. При этом содержание СРБ было увеличено в 3,9 раза, ФНО- α в 3,1 раза, ИЛ-1 β – 4,6 раза, ИЛ-6 – в 5,6 раза (табл. 1).

Таблица 1

Содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, СРБ в сыворотке крови на фоне проводимой терапии (Me (25% – 75%))

Показатели	Контрольная группа, n=30	Больные с ХСН, n=126		p до и после лечения*
		До лечения	После лечения	
СРБ, мг/л	1,15 (0,49-1,72)	4,52 (3,46-6,51)	3,35 (2,55-4,32)	$p < 0,01$
ФНО- α , пг/мл	36,51 (32,73-39,66)	113,35 (72,2-219,7)	62,91 (32,67-102,4)	$p < 0,001$
ИЛ- 1 β , пг/мл	34,34 (31,71-36,67)	156,71 (110,4-275,45)	82,43 (47,75-118,83)	$p < 0,001$
ИЛ- 6, пг/мл	17,24 (14,75-20,42)	97,01 (68,65-149,75)	79,02 (55,6-118,2)	$p < 0,05$

* – достоверность различий проверялась на основании критерия Краскела-Уоллиса для связанных выборок.

На фоне проведенного лечения у пациентов общей группы концентрации провоспалительных цитокинов и СРБ уменьшились, но оставались повышенными при сравнении их с таковыми контрольной группы. Так уровень СРБ у больных после лечения снизился на 26% или в 1,4 раза и достоверно отличался от исходных данных ($p < 0,01$). Установлено, что содержание ФНО- α также достоверно отличалось от исходных данных и уменьшилось в общей группе наблюдения на 45% или в 1,8 раз ($p < 0,001$). Величина ИЛ-1 β в сыворотке крови больных стала меньше в 1,9 раз (на 48%) и достоверно отличалась от таковой до лечения ($p < 0,001$). На фоне проведенного лечения концентрация ИЛ-6 снизилась на 19% (в 1,2 раза) ($p < 0,05$).

Анализ динамики провоспалительных цитокинов и СРБ в зависимости от тяжести хронической сердечной недостаточности (ФК ХСН) показал (таблица 2), что у больных с I ФК ХСН отмечено достоверное снижение уровня ФНО- α после проведенного лечения, до уровня такового группы контроля, на 51,7% от исходных данных ($p < 0,001$), уровень СРБ уменьшился на 15,6% ($p < 0,05$), ИЛ-1 β – на 38,3% ($p < 0,01$), ИЛ-6 – всего на 3,1% ($p > 0,05$) после 9 недель терапии. У больных со II ФК ХСН показатели провоспалительных цитокинов и СРБ были следующие. Уровень СРБ снизился 42,5%, ФНО- α – на 36,7%, ИЛ-1 β – на 27,4% и ИЛ-6 – на 14,9%. В группе больных с III ФК ХСН уровень ФНО- α снизился на 36,7%, ИЛ-1 β – на 41,0%, ИЛ-6 – на 30,0%. Концентрация же СРБ в сыворотке крови больных данной группы наблюдения после лечения уменьшилась на 31,3% от исходных данных ($p < 0,01$).

В крови пациентов с IV ФК ХСН отмечено не достоверное снижение уровня содержания СРБ. Концентрация СРБ снизилась на 5% ($p > 0,05$). Установлено достоверное снижение содержания ИЛ-1 β на 74,7% ($p < 0,001$) и ФНО- α – на 54,0% ($p < 0,001$), уровень ИЛ-6 на фоне проводимого лечения уменьшился на 12,6% ($p < 0,05$). Учитывая вышеизложенное, можно сделать выводы, что проведенная терапия приводила к снижению уровней СРБ, ФНО- α , ИЛ-1 β и тенденция к снижению ИЛ-6 в общей группе наблюдения.



Таблица 2

Изменение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и СРБ под влиянием терапии в зависимости от ФК ХСН (Ме (25% – 75%))

Показатели		I ФК ХСН n=29 (23%)	II ФК ХСН n=45 (36%)	III ФК ХСН n=42 (33%)	IV ФК ХСН n=10 (8%)
СРБ, мг/л	До лечения	3,4 (2,1-3,7)	4,9 (3,5-8,2)	5,9 (4,0-6,9)	4,1 (3,6-5,8)
	После лечения	2,8 (1,7-5,2)	2,8 (1,8-3,78)	4,1 (3,1-5,3)	3,9 (3,3-4,3)
	%	-15,6	-42,5	-31,3	-5,0
	Рд-п*	<0,05	<0,01	<0,01	>0,05
ФНО-α, пг/мл	До лечения	74,7 (49,2-159,7)	99,4 (58,1-239,8)	157,4 (108,8-240,0)	111,8 (85,7-172,5)
	После лечения	36,10 (13,0-82,9)	62,90 (42,8-197,7)	80,70 (38,8-137,2)	51,41 (10,6-118,5)
	%	-51,7	-36,7	-36,7	-54,0
	Рд-п	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ИЛ-1β пг/мл	До лечения	133,0 (104,0-150,4)	156,7 (102,9-203,1)	160,5 (110,2-287,2)	282,0 (224,3-356,2)
	После лечения	82,4 (53,3-100,0)	103,8 (48,3-168,3)	94,6 (45,4-116,7)	59,8 (54,6-72,4)
	%	-38,3	-27,4	-41,0	-74,7
	Рд-п	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	До лечения	87,6 (51,4-111,6)	92,1 (71,7-114,5)	128,5 (94,5-194,3)	59,5 (21,1-102,2)
	После лечения	83,1 (70,8-129,8)	79,0 (65,3-112,3)	89,9 (47,1-114,3)	52,0 (3,3-274,2)
	%	-3,1	-14,9	-30,0	-12,6
	Рд-п	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

* – достоверность различий проверялась на основании критерия Краскела-Уоллиса для связанных выборок

На фоне медикаментозной терапии наиболее выраженное и статистически достоверное снижение концентраций определено относительно ФНО-α, уменьшение ИЛ-1β имело место в группе больных с III и IV ФК ХСН, ИЛ-6 – у больных IV ФК ХСН.

Содержание цитокинов и СРБ у больных с хронической сердечной недостаточностью под влиянием дифференцированного лечения во всех группах уменьшилась в различной степени (табл. 3).

В 1-й группе больных, при лечении БАБ, уровень СРБ снизился на 21,4%, ФНО-α – на 19,5% и ИЛ-1β – на 14,9%, что достоверно отличалось от исходных данных. Только содержание ИЛ-6 уменьшилось незначительно, на 1,6%. Во второй группе леченных ИАПФ динамика содержания СРБ после проведенного лечения снизилась на 30,1%, ФНО-α – на 76,3%, ИЛ-1β – на 77,9% и ИЛ-6 – на 63,0%, что достоверно отличалась от исходного уровня.

В крови больных, которые на фоне стандартного лечения получали комбинированную терапию БАБ и ИАПФ (группа 3), уровни СРБ, ФНО-α и ИЛ-1β также стали меньше и достоверно отличались от исходных данных. Так, содержание СРБ в сыворотке крови больных уменьшилось на 43,1% (p<0,01), ФНО-α – на 57,2% (p<0,001), ИЛ-1β – на 60,0% (p<0,001) и концентрация ИЛ-6 в данной группе наблюдения также снизилась на 22,9% (p<0,05).

В группе наблюдения, в которой больные не получали в схеме лечения ни β-адреноблокатор, ни ИАПФ, на фоне проведенной стандартной терапии уровень СРБ увеличился на 14,8%, а концентрации провоспалительных цитокинов снизились: ФНО-α на 5,31%, ИЛ-1β на 5,4%, ИЛ-6 на 4,7%, но достоверных изменений не наблюдалось (p>0,05).

В последние десятилетия стало очевидным, что иной класс биологически-активных соеди-



нений, в частности цитокины, активируются при сердечной недостаточности. Усиление экспрессии цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 обнаружено у больных ХСН. Они представляют класс биологически активных веществ, ответственных за развитие воспаления и прогрессирование сердечной недостаточности [5, 9, 19] и способных модулировать дисфункцию сердца многими механизмами, включая нарушение оптимальной регуляции экспрессии NO синтазы, активирование оксидативного стресса за счет избыточного образования свободных радикалов кислорода и последующей индукцией апоптоза миоцитов и эндотелиоцитов. Многие аспекты ХСН могут быть объяснены хорошо известными фармакодинамическими эффектами провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12 и интерфероном, а так же их антагонистов: ИЛ-4 и ИЛ-10, обладающих противовоспалительным действием [18]. К этим факторам относится и трансформирующий ростовый фактор- α (ТГФ α), секретирующийся при иммунных реакциях и обладающий противовоспалительными характеристиками, но усиливающий прогрессирование фиброза органов [6]. Другой маркер воспаления, С реактивный белок, является главным компонентом острофазовой реакции воспаления. Цитокин ИЛ-6 также участвует в регуляции острофазового воспаления и обладает многими функциями в организме, главной из которых является провоспалительная.

Таблица 3

Изменения содержания уровней маркеров воспаления в зависимости от вида получаемой терапии (Ме (25% – 75%))

Показатели		Препараты			
		Стандартная терапия n=16	Метопролола сукцинат n=35	Периндоприл n=25	Периндоприл метопролола сукцинат n=50
СРБ, мг/л	До лечения	4,7 (4,3-6,3)	3,7 (3,4-6,5)	4,8 (3,2-6,3)	5,1 (3,4-7,1)
	После лечения	5,4 (2,9-8,2)	2,9 (1,6-4,1)	3,4 (2,7-4,0)	2,9 (1,9-5,1)
	% динамики	+14,8	-21,4	-30,1	-43,1
	$P_{д-п}$	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01
ФНО- α , пг/мл	До лечения	100,0 (72,3-85,7)	100,1 (56,0-187,9)	138,2 (74,7-338,1)	157,4 (82,9-241,2)
	После лечения	94,7 (86,1-105,8)	84,6 (54,9-102,4)	32,6 (13,2-89,2)	67,4 (44,4-218,3)
	% динамики	-5,3	-19,5	-76,3	-57,2
	$P_{д-п}$	>0,05	<0,05	<0,001	=0,001
ИЛ-1 β , пг/мл	До лечения	210,8 (102,9-292,6)	133,0 (87,9-155,6)	284,6 (134,7-338,1)	174,6 (110,3-335,7)
	После лечения	199,4 (56,5-569,3)	113,1 (84,7-384,7)	63,5 (45,4-95,3)	68,9 (47,2-101,8)
	% динамики	-5,4	-14,9	-77,9	-60,0
	$P_{д-п}$	>0,05	<0,05	<0,001	<0,01
ИЛ-6, пг/мл	До лечения	89,9 (81,4-101,6)	92,0 (54,8-111,6)	122,1 (75,0-186,2)	102,4 (75,7-170,7)
	После лечения	85,6 (78,6-96,1)	90,5 (76,9-128,1)	45,2 (31,8-88,8)	79,0 (68,2-118,2)
	% динамики	-4,7	-1,6	-63,0	-22,9
	$P_{д-п}$	>0,05	>0,05	<0,01	<0,05

* – достоверность различий проверялась на основании критерия Краскела-Уоллиса для связанных выборок

Экспериментальные и клинические исследования показали, что потенциальные нежелательные эффекты провоспалительных цитокинов при сердечной недостаточности следующие [7, 12, 20]: левожелудочковая дисфункция, отек легких, кардиомиопатия, уменьшенный кровоток в ногах, аномалии клеточного метаболизма, анорексия и кахексия, нарушение бета-рецепторного захвата аденилатциклазы, аномалии митохондриальной энергетики, активация генных программ апоптоза.



Высвобождение цитокинов, подобно высвобождению нейрогормонов, представляет биохимический механизм ответственный за образование симптомов у больных ХСН. Для интерпретации биологической активности любого цитокина, очень важным является концентрация измеряемого цитокина в крови, которая определяет степень его участия, наличие или отсутствие каких либо циркулирующих антагонистов, а так же концентрация в крови растворимых и мембранных низкоаффинных и высокоаффинных рецепторов [15, 17]. Циркулирующие растворимые рецепторы к цитокинам служат биологическими буферами, способными модулировать их цитотоксические эффекты [7]. Цитокиновая гипотеза ХСН говорит, что сердечная недостаточность (СН) прогрессирует вследствие цитокинового каскада, который возникает после миокардиального повреждения, обусловленного местными сердечными и циркуляторными нарушениями.

ТРФ- α и ИЛ-6 активируются вследствие левожелудочкового повреждения или перенапряжения миокарда. Эти стресс-активированные цитокины могут осуществлять аутокринно/паракринные влияния на миокард путем связывания со специфическими цитокиновыми рецепторами. Если экспрессия цитокинов избыточна, эти молекулы могут вызывать левожелудочковую дисфункцию и дилатацию. Цитокины могут так же поступать в кровоток и вызвать вторичную активацию иммунной систем, амплифицируя сигнал на периферию [8]. Клинические данные свидетельствуют, что ТРФ- α и ИЛ-6 обуславливают высвобождение стресс-активированных цитокинов и высвобождаются в большом количестве при СН. Антицитокиновая терапия может быть одним из направлений лечения ХСН [11, 21]. Существует мнение, что противовоспалительные эффекты ангиотензина II прямо связаны с развитием атерогенеза и тромбообразования. Ангиотензин II обладает вазоконстрикторным, ростовым и ремоделирующим эффектом главным образом за счет активации рецепторов 1 типа к ангиотензину II (AT₁). Активация AT₁ рецепторов осуществляется в результате усиления ядерного фактора (NF- κ B), который как полагают, является одним из главных транскрипционных факторов многих функций сосудистой стенки. Увеличение активности NF- κ B приводит к образованию различных цитокинов и молекул адгезии, таких как ТРФ- α , ИЛ-6, ИЛ-8, хемотоксического моноцитарного бема-1, молекулы-1 сосудистой клеточной адгезии, Е-селектина и трансформирующего ростового фактора- α [16].

В наших исследованиях применение ИАПФ приводило к уменьшению высвобождения провоспалительных цитокинов у больных с ХСН III функционального класса, что может объяснять положительный эффект ИАПФ у этой категории больных. Аналогичная закономерность установлена для БАБ. Положительное влияние БАБ возможно связано с их иммунорегулирующим влиянием на активированную при ХСН дисрегуляцию цитокинового звена ХСН.

Клинические и экспериментальные данные, а так же полученные наши результаты свидетельствуют, что ХСН связана с иммуновоспалительной цитокиновой активацией, степень которой прямо связана с тяжестью заболевания. Биомаркеры воспаления могут быть использованы с диагностической и прогностической целью, а так же для мониторинга течения ХСН и оценки лечебных воздействий особенно в тяжелых больных, где симптомы тяжести заболевания недостаточно определены клинически. Определение экспрессии цитокинов может быть одним из способов оценки тяжести течения заболевания и эффективности терапевтических вмешательств, в том числе и различных классов ИАПФ и бета-адреноблокаторов.

Литература

1. Бершова, Т. В. Патогенетическое значение апаптоза кардиомиоцитов при сердечной недостаточности / Т. В. Бершова, С. В. Монаенкова, А. Г. Гасанов // Педиатрия. – 2009. – Т. 88, № 5. – С. 147-154.
2. Изменение интерлейкина-6 при различных формах ишемической болезни сердца / Ф. Н. Палеев [и др.] // Кардиология. – 2010. – № 2. – С. 69-72.
3. Ольбинская, Л. И. Нарушения в системе цитокинов у больных ХСН и возможности их коррекции с помощью β -адреноблокаторов / Л. И. Ольбинская, Ж. М. Сизова, С. Б. Игнатенко // Серд. недостаточность. – 2006. – Т. 7, №3 (37). – С. 116-120.
4. Anker, S. D. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview / S. D. Anker, S. von Haehling // Heart. – 2004. – Vol. 90. – P. 464- 470.
5. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST) / A. Deswal [et al.] – Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 2055-2059.
6. Davidson, A. Advances in immunology: autoimmune diseases / A. Davidson, B. Diamond // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 340-350.
7. Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs stimulate the cardiovascular profile of human septic shock / C. Natanson [et al.] // J. Exp.
8. Growth Hormone Administration Reduces Circulating Proinflammatory Cytokines and Soluble Fas/Soluble Fas Ligand System in Patients With Chronic Heart Failure Secondary to Idiopathic Dilated Cardiomyopathy / A. Stamatis [et al.] // Am Heart J. – 2002. – Vol. 144(2). – P. 359-364.



9. Inflammatory pathways in patients with heart failure and preserved ejection fraction / M. Niethammer [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2008. – Vol. 129. – P. 111-117.
10. Mann, D. Basic mechanisms in congestive heart failure: Recognizing the role of proinflammatory cytokines / D. Mann, J. Young // *Chest.* – 1994. – Vol. 105. – P. 897-904.
11. Mann, D. L. Targeted anticytokine therapy and the failing heart / *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 95. – P. 9C-16C.
12. Mechanism of stimulation of cyclic AMP in rat cardiac myocytes: Impairment of signal transduction / M. Chung [et al.] // *Cir. Res.* – 1990. – Vol. 67. – P. 753-763.
13. Meldrum, D. R. Tumor necrosis factor in the heart // *Am. J Physiol.* – 1998. – Vol. 274. – P. R577-95.
14. New insights into the pathophysiological role for cytokines in heart failure / S. Sasayama // *Cardio-vasc. Res.* – 1999. – Vol. 42. – P. 557-64.
15. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure / M. Rauchhaus [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 3060-3067.
16. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure / T. Kempf [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 1054-1060.
17. The role of cytokines in the failing human heart / S. Kapadia [et al.] // *Cardiology Clinics.* – 1998. – Vol. 16 (4). – P. 645-656.
18. TNF-induced cardiomyopathy / S. Hegewisch [et al.] // *Lancet* 1990; 2: 294-295.
19. Torre Amione, G. Immune activation in chronic heart failure / *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 95. – P. 3C-8C.
20. Tumor necrosis factor in bronchopulmonary secretions of patients with adult respiratory distress syndrome / A. Millar [et al.] // *Lancet.* – 1989. – Vol. 2. – P. 712-713.
21. Williams, J. Immune-mediated inflammatory disorders (I.M.I.D.s): the economic and clinical costs / J. Williams, J. Meyers // *Am. J. Manag. Care.* – 2002. – Vol. 8. – P. S664-81.

DYNAMICS OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES AND CRP IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE ISCHEMIC HEART DISEASE DUE TO DRUG THERAPY

O.A. OSIPOVA¹
S.B. SUYAZOVA¹
A.V. SERDYUKOVA²
O.N. BELOUSOVA¹

¹⁾ *Belgorod National
 Research University,
 Institute of Postgraduate Medical
 Education*

²⁾ *Belgorod regional hospital
 of St. Ioasaf*

e-mail: osipova_75@inbox.ru

The problem of chronic heart failure, the mechanisms of its development, progression and treatment, remains one of the most pressing clinical problems in modern medical practice. The work is devoted to defining the dynamics of pro-inflammatory cytokines and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor, depending on the therapy in patients with chronic heart failure, myocardial infarction in the background. Found that the significant decrease of proinflammatory cytokines TNF- α , IL-1 β , IL-6 observed in the ACE inhibitor perindopril therapy.

Keywords: Chronic heart failure, cytokines, C-reactive protein